

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Jukić

**Utjecaj unosa joda na epidemiološka i
kliničko - patohistološka obilježja
karcinoma štitnjače**

DISERTACIJA



Zagreb, 2008.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Jukić

**Utjecaj unosa joda na epidemiološka i
kliničko - patohistološka obilježja
karcinoma štitnjače**

DISERTACIJA

Zagreb, 2008.

Disertacija je izrađena u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice», Zagreb - Referentnom centru za bolesti štitnjače Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Voditelj rada: akademik Zvonko Kusić

Zahvaljujem akademiku Zvonku Kusiću na pomoći i savjetima tijekom izrade disertacije, ali i svemu što je učinio za mene tijekom moga rada u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice». Dr. Nini Dabelić i dr. Marinu Prpiću zahvaljujem na pomoći u prikupljanju podataka i literature. Doc. dr. sc. Hrvoju Čupiću zahvaljujem na slikama patohistoloških preparata karcinoma štitnjače i korisnim savjetima tijekom izrade disertacije. Doc. dr. sc. Zdenku Sonicki zahvaljujem na pomoći prilikom statističke obrade podataka. Disertaciju posvećujem mojoj ženi Nikolini, mojoj djeci Nikoli i Katji i mojim roditeljima.

POPIS UPOTRIJEBLJENIH OZNAKA I KRATICA

ASR – age standardized rates

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

TSH – tireotropin

Gy – Grey

HE – hemalaun eozin

KI – kalij jodid

BRAF - B-tip Raf kinaze

ICCIDD - Međunarodno vijeće za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda

(od engl. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders)

MEN – multipla endokrina neoplazija

Tg – Tireoglobulin

UICC - International Union Against Cancer

MSIP - Microray spreptoavidin imunoperoksidaza

SADRŽAJ

I UVOD

1. Epidemiologija karcinoma štitnjače.....	1
2. Patogeneza karcinoma štitnjače.....	3
2.1. Ionizirajuće zračenje.....	3
2.2. Benigne bolesti štitnjače i karcinom štitnjače.....	8
2.3. Hormonalni i reproduktivni čimbenici.....	9
2.4. Genetski čimbenici.....	9
2.5. Unos joda i karcinomi štitnjače.....	10
3. Patohistologija karcinoma štitnjače.....	14
3.1. Patohistologija papilarnog karcinoma štitnjače.....	14
3.2. Patohistologija folikularnog karcinoma štitnjače.....	20
3.3. Patohistologija onkocitnog (Hürthle cell) karcinoma štitnjače.....	24
3.4. Patohistologija slabo diferenciranog karcinoma štitnjače.....	24
3.5. Patohistologija medularnog karcinoma štitnjače.....	25
3.6. Patohistologija anaplastičnog karcinoma štitnjače.....	28
4. Klinička slika karcinoma štitnjače.....	30
4.1. Diferencirani karcinomi štitnjače.....	30
4.1.1. Papilarni karcinom štitnjače.....	30
4.1.2. Folikularni karcinom štitnjače.....	32
4.2. Medularni karcinom štitnjače.....	33
4.3. Anaplastični karcinom štitnjače.....	34
5. Endemska gušavost i jodna profilaksa u Hrvatskoj.....	35
II HIPOTEZA.....	39

III CILJ ISTRAŽIVANJA.....	39
IV ISPITANICI I METODE.....	40
1. Ispitanici.....	40
2. Metode.....	40
2.1. Statistička obrada.....	42
V REZULTATI.....	43
1. Unos joda i patohistologija karcinoma štitnjače.....	43
1.1. Omjer papilarni-folikularni karcinomi štitnjače.....	44
2. Omjer žene-muškarci i dob novooboljelih od karcinoma štitnjače.....	45
3. Veličina novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače.....	48
4. Proširenost diferenciranog karcinoma štitnjače u novooboljelih.....	50
4.1. Udio mikrokarcinoma štitnjače u razdoblju 1988-1992. i 2000-2004. godine.....	52
5. Incidencija i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj.....	53
5.1. Dobno standardizirane stope incidencije karcinoma štitnjače.....	53
5.2. Grube stope incidencije karcinoma štitnjače.....	54
5.3. Smrtnost od karcinoma štitnjače.....	55
5.4. Incidencija i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u odnosu na promijenjen unos joda.....	55
5.4.1. Incidencija karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u odnosu na promijenjen unos joda.....	56
5.4.2. Smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u odnosu na promijenjen unos joda.....	56
VI RASPRAVA.....	58
VII ZAKLJUČCI.....	68
VIII LITERATURA.....	70

IX SAŽETAK.....	88
X SUMMARY.....	90
XI ŽIVOTOPIS.....	92

I UVOD

1. Epidemiologija karcinoma štitnjače

Karcinomi štitnjače su rijetke maligne neoplazme. U Sjedinjenim Američkim Državama u 2003. godini obuhvatili su 0,85% novih slučajeva karcinoma u muškaraca i 2,5% novih slučajeva karcinoma u žena (1). Prosječna godišnja incidencija karcinoma štitnjače iznosi oko 2-5/100 000 stanovnika, a mortalitet oko 0,5 smrtnih slučajeva na 100 000 stanovnika. Ipak, oni su najčešći maligni tumori endokrinog sustava. Oko 1,5 do 3 puta su češći u žena (2). Maligni tumori štitnjače mogu biti porijeklom iz folikularnih, parafolikularnih ili stromalnih stanica. Prema patohistološkoj podjeli razlikujemo papilarne i folikularne karcinome štitnjače, koji se zajednički nazivaju diferencirani karcinomi štitnjače, medularne karcinome štitnjače, anaplastične karcinome štitnjače i rijetke tumore štitnjače među kojima su limfom, sarkom, fibrosarkom i metastatski karcinom. Daleko najčešći su papilarni karcinomi štitnjače koji obuhvaćaju oko 80-90% svih karcinoma štitnjače. Mogu se naći u mlađih bolesnika (3) no najveća učestalost je u žena u dobi 50 do 60 godina. Javljaju se oko tri puta češće u žena. Folikularni karcinomi štitnjače su rjeđi i obuhvaćaju oko 5-10% svih karcinoma štitnjače (4), a najčešće se javljaju u dobi oko 60 godina. Podvrsta folikularnog karcinoma štitnjače je karcinom Hurthleovih stanica, koji se rijetko javlja i obuhvaća oko 3% svih karcinoma štitnjače, uključujući i papilarnu varijantu karcinoma Hurthleovih stanica koja se javlja izrazito rijetko. Medularni karcinomi štitnjače čine oko 5% svih karcinoma štitnjače, dok su anaplastični karcinomi štitnjače izrazito rijetki i obuhvaćaju 1,6% svih karcinoma štitnjače, s godišnjom incidencijom 2/1 000 000 stanovnika. Javljaju se u starijoj životnoj dobi s najvećom incidencijom u šestom i sedmom desetljeću života, podjednako u žena i muškaraca (5). Incidencija anaplastičnih karcinoma štitnjače je u padu tijekom posljednjih 20 godina.

Tijekom posljednjih desetljeća zabilježen je višestruki porast incidencije karcinoma štitnjače širom svijeta. (2). Porast incidencije karcinoma štitnjače zabilježen je u Škotskoj (6), Francuskoj (7), SAD-u (8), Švicarskoj (9) Švedskoj (10) Kanadi (11), i drugim zemljama svijeta. Karcinom štitnjače je u SAD-u na prvom mjestu u žena s obzirom na porast incidencije u odnosu na sve druge maligne tumore, a u općoj populaciji je po porastu incidencije na drugom mjestu (4). U svim navedenim zemljama uglavnom je porasla incidencija papilarnih karcinoma štitnjače. Uzroci ovoga povećanja nisu u potpunosti razjašnjeni. Jedini sigurno dokazani uzročni čimbenik nastanka papilarnih karcinoma štitnjače je ionizirajuće zračenje (12). Međutim, promjene unosa joda i evolucija u kliničkoj praksi su drugi pretpostavljeni čimbenici koji su mogli utjecati na povećanu incidenciju karcinoma štitnjače u svijetu. Pretpostavlja se da je uvođenje novih dijagnostičkih postupaka, a osobito široka primjena ultrazvuka i citološke punkcije sredinom 80-tih godina prošlog stoljeća značajno doprinijelo povećanoj incidenciji karcinoma štitnjače u svijetu (2,6,7). Poboljšanom dijagnostikom osobito se otkrivaju mali okultni papilarni karcinomi štitnjače, tzv. papilarni mikrokarcinomi, koji se mogu naći u nalazima autopsije u čak 5-35% osoba (13-15). Time se dijelom može objasniti predominantni porast papilarnih karcinoma štitnjače u svijetu. Prevalencija okultnih karcinoma štitnjače je oko 10^4 puta veća nego incidencija karcinoma štitnjače u populaciji (2). Usprkos eksponencijalnom porastu incidencije karcinoma štitnjače u svijetu, mortalitet od karcinoma štitnjače u većini zemalja je ostao nizak ili se čak smanjio (2,6). Sve to upućuje na utjecaj poboljšane dijagnostike. Sve više se otkrivaju klinički okultni tumori čija je prognoza dobra. Visoka incidencija karcinoma štitnjače zabilježena je na Islandu (16) i Havajima (17). Na Havajima je incidencija karcinoma štitnjače osobito visoka u Kineza i Filipinaca.

Zbog male učestalosti i dobre prognoze, karcinomi štitnjače predstavljaju problem za epidemiološka istraživanja. Većina epidemioloških studija temelji se na podacima

retrospektivnih istraživanja ili podacima nacionalnih registara za rak. Uvođenje i rasprostranjena upotreba osjetljivih dijagnostičkih metoda, što je u slučaju štitnjače ultrazvuk, značajno je utjecala na incidenciju i prevalenciju karcinoma štitnjače širom svijeta, a to je značajno otežalo usporedbu s epidemiološkim podacima iz prošlosti (2).

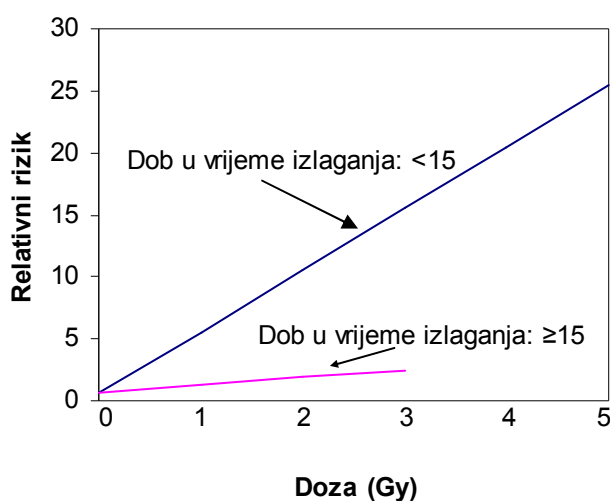
2. Patogeneza karcinoma štitnjače

Kao i kod raka uopće, etiologija karcinoma štitnjače u većini slučajeva je nepoznata. Potrebno je razlikovati čimbenike-pokretače nastanka karcinoma štitnjače od čimbenika koji potiču njegov daljnji rast (18).

2.1. Ionizirajuće zračenje

Jedini sigurno dokazani čimbenik nastanka diferenciranih karcinoma štitnjače je ionizirajuće zračenje bilo kojeg uzroka (4,12). Premda zračenje može oštetiti stanice na nekoliko načina, glavni pokretač razvoja karcinoma je oštećenje DNK. Međutim, za poticaj rasta karcinoma vjerojatno su odgovorni i drugi čimbenici poput lučenja TSH (19). Izlaganje ionizirajućem zračenju u dječjoj dobi značajno povećava rizik nastanka karcinoma štitnjače, osobito papilarnog tipa (3,4). U odraslih je taj učinak znatno slabije izražen. Povezanost između zračenja i karcinoma štitnjače prvi su opisali Duffi i Fitzgerald 1950. godine (20). Primjetili su da je velik broj bolesnika s karcinomom štitnjače u ranoj mladosti bio ozračen vanjskim snopom u području glave i vrata. U prošlosti je vanjsko zračenje glave i vrata često primjenjivano u djece kao terapija nekih benignih i malignih bolesti poput povećanog timusa, tonzila i adenoida, cervikalne limfadenopatije zbog tuberkuloze ili Hodgkinove bolesti, kožnih promjena poput angioma, keloida, akni i drugih stanja. Epidemiološka istraživanja su pokazala visoku prevalenciju benignih i malignih tumora štitnjače u zračene djece. Ron i

suradnici proveli su opsežnu analizu utjecaja zračenja u dječjoj dobi na razvoj karcinoma štitnjače usporedbom podataka sedam zasebnih istraživanja i u više od 500 oboljelih od karcinoma štitnjače pokazali snažnu linearnu povezanost primljene doze i razvoja karcinoma štitnjače (21). Rizik nastanka karcinoma štitnjače rastao je linearno s primljenom dozom zračenja. Granica doze bila je 0.1 Gy, a kod doza nižih od 0.1 Gy rezultati su varirali. Također je uočeno nekoliko dodatnih zapažanja koja imaju osobiti klinički značaj: 1. Postoji obrnuta korelacija između dobi izlaganja ionizirajućem zračenju i rizika razvoja karcinoma štitnjače; 2. U osoba starijih od 15 godina učinak zračenja je bio neznatan; 3. Žene su osjetljivije na učinak ionizirajućeg zračenja u odnosu na muškarce, premda ta razlika nije bila statistički značajna; 4. Rizik za razvoj karcinoma štitnjače ostao je povišen nekoliko desetljeća nakon izlaganja ionizirajućem zračenju (21).



Grafikon 1. Relativni rizik za razvoj karcinoma štitnjače u odnosu na dob izlaganja radioaktivnom zračenju. Uspoređen je odnos doze i odgovora za dob < 15 godina i ≥ 15 godina Modificirano prema: Ron E, Lubin JH, Shore RE, i dr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995;141:259-77.

Utjecaj unutrašnjeg ozračivanja na razvoj karcinoma štitnjače dobro je proučen, a najviše je istražen utjecaj Černobila na razvoj karcinoma štitnjače. Prije toga rađeni su pokusi na životinjama i postojala je suglasnost da jod-131 može potaknuti razvoj karcinoma štitnjače, ali nije bilo dokaza na ljudima. Prilikom nuklearnog pokusa na Maršalskim otocima 1954. godine nekoliko osoba koje su se tamo zatekle oboljelo je od karcinoma štitnjače. Uzrok se pripisao djelovanju joda-131 i njegovih kratkoživićih izotopa te vanjskom gama zračenju (4). Oštećenje reaktora nuklearne elektrane u Černobilu 1986. godine uzrokovalo je oslobađanje velikih količina joda-131 u atmosferu. Ubrzo nakon černobilske nesreće incidencija papilarnih karcinoma štitnjače višestruko je porasla u djece u okolnim područjima Ukrajine, Bjelorusije i zapadnog dijela Rusije (22,23). Između 1990. i 1998. incidencija papilarnog karcinoma štitnjače u djece u Bjelorusiji porasla je gotovo 60 puta u odnosu na razdoblje prije černobilske nesreće (23). Radioaktivni izotopi joda, osobito jod-131, uneseni kontaminiranom hranom, bili su glavni uzrok značajne doze radioaktivnosti na štitnjače (24). Rizik za razvoj karcinoma štitnjače u djece nakon izlaganja jodu-131 bio je veći što je dob djeteta u vrijeme izlaganja unutarnjem ozračivanju bila manja (24,25). Kontrolirane studije provedene u Bjelorusiji pokazale su značajnu statističku povezanost između razvoja karcinoma štitnjače i individualno procijenjene doze radijacije (26). Utvrđena je linearna povezanost primljene doze radijacije i razvoja karcinoma štitnjače u djece, slična kao i za vanjsko zračenje (27). Međutim postoje razlike. Vrijeme latencije je bilo kraće u bolesnika nakon černobilskog incidenta u odnosu na karcinome štitnjače izazvane vanjskim zračenjem (4). Povećanje incidencije karcinoma štitnjače u djece iz Bjelorusije i Ukrajine zabilježeno je već 4-5 godina nakon černobilskog incidenta (28). Među djecom koja su živjela u Bjelorusiji karcinom je bio mnogo češći i agresivniji u djece mlađe od dvije godine u doba incidenta, a čak 62% te djece došlo je do širenja karcinoma izvan štitnjače u odnosu na 40% u starije djece. Karcinom štitnjače je bio češći u ženskog spola u odnosu na muški (60%:40%). Veća

učestalost karcinoma u djece mlađe od dvije godine tumači se bržom diobom tireocita u odnosu na stariju djecu, a brža dioba stanica ima veću vjerojatnost mutacija. Budući da je štitnjača u dojenčeta manja u odnosu na starije dijete, ista doza zračenja imat će jači karcinogeni učinak. Inducirani karcinomi štitnjače u djece bili su papilarnog tipa, ali agresivnijeg kliničkog tijeka, s infiltracijom okolnih struktura i sekundarizmima na vratu (4). Većina bolesnika imala je jedinstven histološki nalaz papilarnog karcinoma štitnjače s velikom solidnom komponentom (solidni podtip). Ovakav oblik je vrlo agresivan sa infiltracijom okolnih tkiva i zahvaćanjem limfnih čvorova.

Svi karcinomi štitnjače nastali kao posljedica izlaganju ionizirajućem zračenju bili su dobro diferencirani papilarni ili papilarno-folikularni karcinomi, dok su anaplastični karcinomi štitnjače bili izrazito rijetki (4).

Promjene RET protoonkogeni mogu se naći kod papilarnog karcinoma štitnjače. RET gen kodira transmembranski receptor tirozin kinaze i uključen je u regulaciju rasta, preživljenja, diferencijaciju i migraciju stanica koje potječu iz neuralnog grebena. Ret protein se normalno ne nalazi u folikularnim stanicama štitnjače (29). RET/PTC onkogen je mutirani oblik RET receptora za tirozin kinazu. U karcinoma štitnjače s tipičnom papilarnom morfoloijom najčešće se mogu naći promjene u RET/PTC1, dok su kod radijacijski induciranog papilarnog karcinoma štitnjače (solidni podtip) u djece utvrđene promjene u RET/PTC3 (30). Mutacije u BRAF-u (gen za B-tip Raf kinazu) najčešća su genetička promjena kod papilarnih karcinoma štitnjače i nalazimo ih u 40% slučajeva (31,32). U papilarnih karcinoma u djece ili djece koja su bila izložena radioaktivnom zračenju navedena mutacija je prisutna u manje od 10% bolesnika. Naime, niti jedan tumor sa solidnom komponentom (solidni podtip) nije imao tu mutaciju. Mutacije drugih molekularnih biljega karcinoma štitnjače poput RAS-a i P53 nisu uključeni u patogenezu radijacijski induciranih papilarnih karcinoma štitnjače (33).

Nedostatan unos joda u najizloženijim područjima Bjelorusije bio je važan dodatni čimbenik rizika za razvoj karcinoma štitnjače u djece izložene radioaktivnom zračenju iz oštećenog reaktora (24,34). Usporedbom Černobila s posljedicama atomskih bombi bačenih u Japanu za vrijeme drugog svjetskog rata uočene su značajne razlike. Prvi oboljeli od raka štitnjače kao posljedica černobilskog incidenta pojavili su se nakon samo 3-4 godine, za razliku od Japana gdje su se prvi slučajevi javili nakon 9-10 godina od eksplozija atomskih bombi. Prema morfološkom izgledu tumora, u Černobilu je prevladavao solidan podtip papilarnog karcinoma, dok je u Japanu bio klasičan papilarni karcinom. Ove morfološke razlike u obliku papilarnog karcinoma štitnjače tumače se značajnom razlikom u unosu joda u organizam u trenutku izlaganja radioaktivnom zračenju, iako se ne isključuju i drugi uzroci. Kao što je prethodno navedeno, u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza bilo je mnogo krajeva s teškim nedostatkom joda, za razliku od Japana gdje je unos joda povećan.

Smatra se da černobilski incident nije uzrokovao porast incidencije karcinoma štitnjače u ostalim zemljama Europe i Svijeta (35,36). U Hrvatskoj također nije došlo do porasta incidencije karcinoma štitnjače u djece nakon nuklearne nesreće u Černobilu (37).

Istraživanja utjecaja dijagnostičke i terapijske primjene joda-131 u liječenju hipertireoze na razvoj karcinoma štitnjače uglavnom su pokazala da je primjena radioaktivnog joda sigurna. Ipak, u pojedinim istraživanjima nakon primjene joda-131 utvrđena je povećana incidencija čvorova štitnjače, karcinoma štitnjače i veći mortalitet od karcinoma štitnjače u odnosu na kontrolnu skupinu. Uzročno-posljednični odnos povećanog rizika nakon primjene joda-131 nije jasan, ali mora se uzeti u obzir i postojeća bolest štitnjače kao i češće praćenje ovih bolesnika (4). Istraživanja praćenja bolesnika s karcinomom štitnjače nastalog nakon izlaganja vanjskom zračenju pokazala su da se bitno ne razlikuju u kliničkoj prezentaciji i prognozi od ostalih karcinoma štitnjače. U prevenciji razvoja karcinoma štitnjače nakon izlaganju jodu-131 primjenjuje se kalij-jodid (KI) (4).

2.2. Benigne bolesti štitnjače i karcinom štitnjače

Karcinomu štitnjače često prethode neke učestale benigne bolesti štitnjače: endemska i sporadična guša, benigni čvorovi štitnjače, limfocitni tireoiditis i Gravesova hipertireoza. Međutim suodnos benignih bolesti štitnjače i karcinoma štitnjače nije u potpunosti razjašnjen. Opsežna analiza 12 kontroliranih istraživanja iz područja SAD-a, Azije i Europe koju je provela Silvia Franceschi i suradnici pokazala je da je nakon izlaganja radioaktivnom zračenju u djetinjstvu drugi najjači rizični čimbenik za razvoj karcinoma štitnjače guša, a osobito benigni čvorovi štitnjače/adenomi (38). U većini provedenih istraživanja nije utvrđena povezanost između hipertireoze, hipotireoze i karcinoma štitnjače (38,39). Novija kontrolirana istraživanja također su potvrdila povezanost između guše, čvorova štitnjače/adenoma i karcinoma štitnjače (39-41). U kontroliranom istraživanju na području Kuvajta utvrđena je značajna povezanost između guše i čvorova štitnjače/adenoma u anamnezi i razvoja karcinoma štitnjače (40). U žena porijeklom iz Jugoistočne azijske države koje žive u SAD-u utvrđena je viša incidencija karcinoma štitnjače u odnosu na druge etničke skupine. S ciljem utvrđivanja uzroka te povišene incidencije provedeno je multietničko kontrolirano istraživanje na području oko San Franciska kojim je utvrđena značajno veća prevalencija guše i čvorova štitnjače u žena porijeklom iz Jugoistočne azijske države, a guša i čvorovi štitnjače u anamnezi bili su statistički najznačajniji rizični čimbenik za razvoj karcinoma štitnjače (40). U nedavno objavljenom kontroliranom istraživanju provedenom na područja Hirošime i Nagasakija u Japanu utvrđeno je da su gušavost/čvorovi štitnjače i pozitivna obiteljska anamneza na karcinoma štitnjače rizični čimbenici za razvoj karcinoma štitnjače (41). Nedavno objavljena genetička istraživanja pretpostavljaju da benigni tumori štitnjače mogu prijeći u dobro diferencirane karcinome štitnjače, a potom u anaplastične karcinome štitnjače, kako se somatske mutacije postepeno akumuliraju (4).

2.3. Hormonalni i reproduktivni čimbenici

Karcinom štitnjače, kao i druge bolesti štitnjače češće nastaje u žena. To pretpostavlja da hormonalni čimbenici mogu biti uključeni u patogenezu karcinoma štitnjače. U Engleskoj i Walesu omjer žene-muškarci bio je najveći u vrijeme puberteta i postepeno je padao prema menopauzi (42). Međutim, rezultati objavljenih istraživanja nisu bili jednoznačni (4). Rizik za razvoj karcinoma štitnjače također se povećava s trudnoćom, a nešto češći je u žena koje su starije prvorotkinje (43).

2.4. Genetski čimbenici

Genetski čimbenici imaju značajnu ulogu u patogenezi medularnih karcinoma štitnjače a neznatnim dijelom i diferenciranih karcinoma štitnjače. Obiteljski tip karcinoma utvrđen je u medularnih (44), a izuzetno rijetko i papilarnih karcinoma štitnjače (45). Oko 20% medularnih karcinoma štitnjače nasljeđuje se autosomno dominantno u sklopu tri klinička sindroma s različitom pojavnošću.

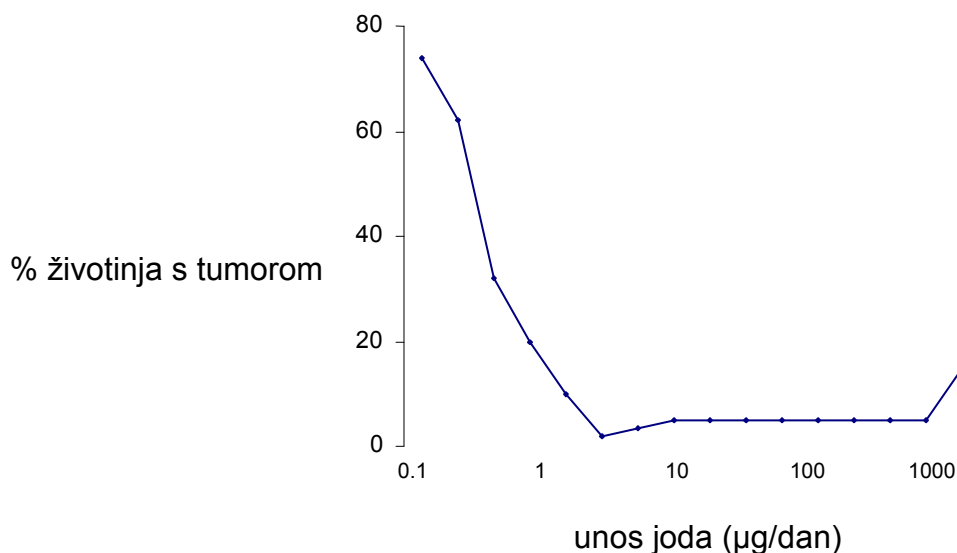
Genetski čimbenici vjerojatno su dijelom odgovorni za razlike u učestalosti karcinoma štitnjače među pojedinim rasama i etničkim skupinama. Tako je u afro-amerikanaca na području Sjeverne Amerike zabilježena dvostruko niža incidencija karcinoma štitnjače u odnosu na ostale rase (8). Ta dvostruko niža incidencija ne može se objasniti socioekonomskim, kulturološkim, niti drugim čimbenicima vezanim uz utjecaj okoline. Slične razlike u incidenciji zabilježene su na Havajima gdje je najviša incidencija zabilježena među Kinezima i Filipincima.

2.5. Unos joda i karcinomi štitnjače

Jod ima značajnu ulogu u patogenezi gotovo svih bolesti štitnjače. U područjima s nedostatnim unosom joda povećana je učestalost endemske gušavosti uz pojavu kretenizma i drugih razvojnih poremećaja. Česta je pojava hipertireoze uzrokovane autonomnim hiperfunkcionalnim čvorovima štitnjače odnosno pojava toksičnih adenoma i multinodularne toksične guše. Suprotno, u područjima s dostatnim unosom joda povećana je učestalost autoimunih poremećaja štitnjače, Hashimotovog tireoiditisa i Gravesove hipertireoze. U područjima s dostatnim unosom joda nema endemske gušavosti već je pojava obične guše sporadična.

Uloga joda u patogenezi karcinoma štitnjače je kompleksna i predmet je mnogih oprečnih stavova (46). Istraživanja na životinjama provedena 60-ih godina prošlog stoljeća pokazala su razvoj guše i karcinoma štitnjače u uvjetima nedostatnog unosa joda (47,48). Inducirani karcinomi štitnjače bili su papilarnog i folikularnog tipa. U Fisher štakora na dijeti s nedostatnim unosom joda utvrđeni su kromosomski poremećaji stanica štitnjače (49). Kanno i suradnici utvrdili su povećanu učestalost benignih i malignih tumora štitnjače u štakora izloženih kemijskom mutagenu u uvjetima nedostatnog unosa joda (50) (slika 2). Maier i suradnici pokazali su da nedostatan unos joda aktivira antioksidativne gene i uzrokuje oštećenje DNK u štitnjači štakora i miševa (51).

Pretpostavljeni mehanizam nastanka tumora štitnjače u eksperimentalnih životinja činio se u prošlosti vrlo jednostavan kao primjer poremećaja negativne povratne sprege. Nedostatan unos joda uzrokovao je kompenzatorno povećano lučenje TSH uz nastanak guše, potom razvoj folikularne hiperplazije, čvorova i adenoma. Slijedeći pretpostavljeni korak bila je maligna promjena. Pretpostavljeno je da sličan mehanizam nastanka tumora štitnjače postoji i u čovjeka.



Grafikon 2. Suodnos unosa joda i učestalosti tumora u eksperimentalnih životinja izloženih kemijskom karcinogenu. Modificirano prema: Kanno J, Onodera H, Furuta K, Maekawa A, Kasuga T, Hayashi Y. Tumor-promoting effects of both iodine deficiency and iodine excess in the rat thyroid. *Toxicol Pathol* 1992;20(2):226-35.

Prolongirana sekrecija TSH pretpostavljena je kao glavni pokretač razvoja karcinoma štitnjače, endemska guša kao rizični čimbenik, a najbolja preventivna mjera jodiraje soli. Te pretpostavke temeljile su se na slijedećim argumentima (52):

1. U prošlosti je postojala klinička impresija snažne povezanosti emdemske gušavosti i karcinoma štitnjače. Godine 1928. patolog Wegelin je primijetio iz nalaza autopsije da je karcinom štitnjače 10 puta češći u Bernu u Švicarskoj nego u Berlinu u Njemačkoj. Bern je tada bio područje s nedostatnim unosom joda uz visoku prevalenciju endemske gušavosti.
2. U patohistološkim uzorcima nakon tireoidektomije zbog nodularne guše utvrđeno je 5-25% karcinoma štitnjače.
3. U Švicarskoj je zabilježen koincidentni pad prevalencije guše i karcinoma štitnjače kao rezultat uvođenja jodne profilakse 1923. godine.

U epidemiološkim istraživanjima uspoređivana je incidencija i rizik za nastanak karcinoma štitnjače u područjima s manjkom joda i područjima s dostatnim unosom joda.

Belfiore i sur. su 1987. godine usporedili dva područja na Siciliji s različitim unosom joda, područje Catanie uz morsku obalu s dostatnim unosom joda i planinsko područje sjeveroistočne Sicilije s nedostatnim unosom joda. Istraživanjem je obuhvaćeno 911 ispitanika iz područja s nedostatnim unosom joda i 2537 ispitanika iz kontrolnog područja odnosno područja s dostatnim unosom joda. U području s nedostatnim unosom joda utvrđena je veća prevalencija čvorova štitnjače kao i veća prevalencija nefunkcionalnih čvorova, ali je rizik karcinoma štitnjače u nefunkcionalnom čvoru bio veći u području s dostatnim unosom joda. Međutim, u području s nedostatni unosom joda procijenjena je nešto veća teorijska prevalencija karcinoma štitnjače u odnosu na kontrolno područje, ako se uzme u obzir učestalost nefunkcionalnih čvorova u oba područja (53). Isti autor i sur. usporedili su učestalost karcinoma štitnjače u bolesnika s nefunkcionalnim čvorovima obzirom na unos joda, dob, spol i multinodularnost (54). U istraživanje je uključeno 4176 bolesnika iz područja s dostatnim unosom joda i 1461 bolesnika iz susjednog područja s nedostatnim unosom joda. Operativni zahvat je učinjen u 792 bolesnika na temelju citoloških nalaza suspektih na malignom. Učestalost karcinoma štitnjače u bolesnika s nefunkcionalnim čvorom iz područja s nedostatnim unosom joda iznosila je 2,7%, a u području s dostatnim unosom joda 5,3%, što je dvostruko više. Učestalost karcinoma bila je statistički značajno niža u žena s nefunkcionalnim čvorovima (4,2%) u odnosu na muškarce (8,2%) (54). Švedska populacijska studija analizirala je rizik razvoja diferenciranog karcinoma štitnjače i života u području s endemskom gušom (55). Utvrđena je statistička povezanost boravka više od 20 godina u području endemske guše i diferenciranog karcinoma štitnjače, najizraženija za bolesnike s folikularnim karcinomom štitnjače koji su bili stariji od 50 godina. Druge epidemiološke studije uspoređivale su incidenciju karcinoma štitnjače prije i nakon uvođenja jodne

profilakse. Većina zaključaka temeljila se na rezultatima retrospektivnih istraživanja ili na podacima nacionalnih registara za rak. U Austriji (56,57) i Australiji (58) nakon uvođenja jodne profilakse i postizanja dostatnog unosa joda zabilježen je značajan porast incidencije karcinoma štitnjače. Međutim, sličan porast uslijedio je i u zemljama s nepromijenjenim unosom joda poput SAD-a (8), Francuske (7), Škotske (6) i Švicarske (9). Međutim, u Tasmaniji je nakon pada unosa joda došlo do porasta incidencije raka štitnjače (59). Prethodno se smatralo da je povećana incidencija rak štitnjače na Islandu i Havajima posljedica povećanog unosa joda, no danas se smatra da je ona posljedica prirodne radijacije vulkanskih stijena koje su u geološkom sastavu tih otočja (46). Sve navedeno upućuje na nejasne i suprotne zaključke. U mnogim zemljama usporedo s uvođenjem jodne profilakse uvedene su nove dijagnostičke metode u otkrivanju karcinoma štitnjače. Godine 1974. (60) i 1988. (61) došlo je do promjene patohistoloških kriterija koji su značajno utjecali na smanjenje broja folikularnih karcinoma štitnjače. Pretpostavlja se da je trećina folikularnih karcinoma štitnjače dijagnosticiranih prije 1974. zapravo papilarni karcinomi (61). Također postoje razlike u uključivanju okultnih tumora u istraživanja (46). Svi navedeni čimbenici predstavljaju otežavajuće okolnosti pri usporedbi različitih studija i interpretaciji rezultata. S druge strane dugoročne prospektivne studije s velikim brojem ispitanika nisu rađene. Postoji relativno jasna kauzalna veza između unosa joda i patohistološkog tipa tumora (18,46,62,63). Folikularni i anaplastični karcinomi javljaju se češće u područjima s jodnim deficitom dok su papilarni karcinomi češći u područjima s dostatnim unosom joda. U mnogim zemljama uvođenje jodne profilakse dovelo je do smanjenja broja anaplastičnih i folikularnih karcinoma štitnjače, dok se broj papilarnih karcinoma štitnjače povećao, rezultirajući povećanjem omjera papilarni-folikularni karcinomi. Primjeri takvih zemalja su Austrija (56,57,64), Argentina (65,66), Australija (58,59) i Švedska (10). Taj učinak povećanja unosa joda na patohistološka obilježja karcinoma štitnjače naziva se «papilarizacija» (10,59,62). Istodobno s pojavom

«papilarizacije» uočen je pomak ka manje uznapredovalim stadijima tumora, smanjenje veličine tumora, što je uz smanjenje anaplastičnih i folikularnih karcinoma štitnjače sveukupno rezultiralo u poboljšanoj prognozi bolesnika (56,58).

3. Patohistologija karcinoma štitnjače

Najčešće maligne neoplazme koje potječu od štitnjače su dobro diferencirani karcinomi folikularno-epitelnog porijekla. Najčešći su papilarni karcinomi štitnjače koji obuhvaćaju oko 80% karcinoma štitnjače. Glavna prognostička obilježja karcinoma štitnjače su dob i spol bolesnika, veličina primarnog tumora i proširenost bolesti.

Većina benignih bolesti štitnjače čini se da ne prethode raku štitnjače, osim autoimunog tireoiditisa koji može prethoditi razvoju malignog limfoma. Ipak, guša i čvorovi štitnjače/adenomi u mnogim kontroliranim istraživanjima često su bili povezani s povećanim rizikom razvoja karcinoma štitnjače (38-41,52,55). Anaplastični karcinomi štitnjače često su se razvijali u velikim gušama, a nakon patohistološke analize odstranjenog tkiva štitnjače često se uz anaplastični karcinom nađu uz benigne tumore štitnjače i žarišta dobro diferenciranog karcinoma štitnjače. Takvi nalazi upućivali su na mogući nastanak anaplastičnog karcinoma štitnjače iz benignog tumora ili dobro diferenciranog karcinoma štitnjače (67).

3.1. Patohistologija papilarnog karcinoma štitnjače

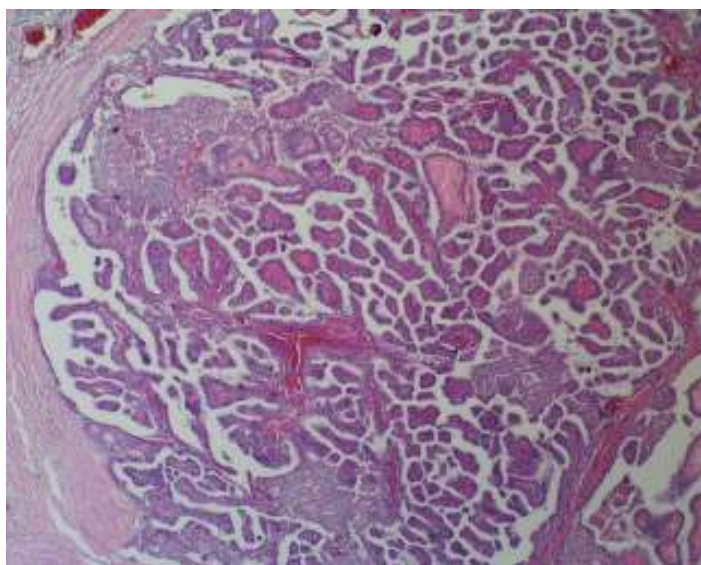
Oko 80% karcinoma štitnjače su papilarni karcinomi. Najčešće se javljaju u područjima svijeta gdje je povećan unos joda (63). Makroskopski, papilarni karcinomi štitnjače su predominantno solidni, glatki čvorovi, obično bez kapsule ili samo djelomično očahureni, koji su većinom (oko 70%) ograničeni na štitnjaču. Mogu se također naći i

kalcifikacije (68). Unutar tumora se mogu naći manja cistična žarišta. Ponekad je veći dio neoplazme zauzet jednim ili s više cističnih prostora (69-72). Unutar tekućine ciste mogu se naći komadići kalcificiranog materijala i kristala, a cistični prostor je okružen papilama koje su ponekad toliko izražene da se površina ciste na presjeku čini zrnata. Područja krvarenja i kolesterolske nakupine također se mogu naći (71,73). Nekroza je rijedak nalaz u običajenih papilarnih karcinoma štitnjače (68). Neki papilarni karcinomi štitnjače su veliki tumorski čvorovi koji mjere više od 5 cm u promjeru i šire se makroskopski izvan kapsule štitnjače invadirajući okolne strukture vrata (70,71,73,74). Inkapsulirani papilarni karcinom koji makroskopski nalikuje adenomu može se naći u 8-13% slučajeva (71,73,74).

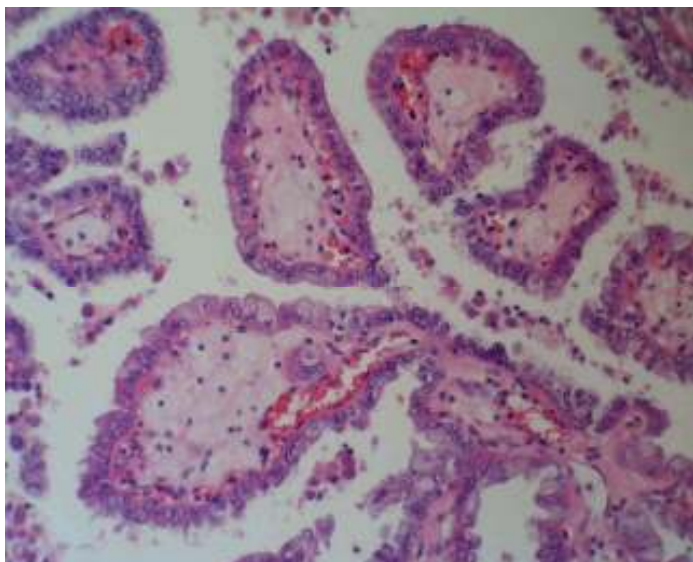
Mikroskopska analiza pokazuje kod većine papilarnih karcinoma štitnjače prisustvo papila (slika 1), međutim papile mogu činiti samo mali dio neoplazme. Papile su dobro izražene, sa dobro razvijenom fibrovaskularnom stromom i prekrivene jednim slojem karakterističnih tumorskih stanica. Kada su papile mnogobrojne i gusto poredane jedna do druge, tumor se čini gotovo kao solidan (67).

Dijagnostički najznačajnije obilježje papilarnog karcinoma štitnjače je epitelna stanica koja je kuboidnog do nisko kolumnarnog oblika i sadrži izraženu jezgru (67-69). Jezgra je obično velika i nepravilnog oblika, sa naborima, uleknućima i citoplazmatskim inkluzijama. Nukleolus je obično teže uočljiv jer je smješten tik uz jezgrinu membranu. Nuklearni heterokromatin obično je koncentriran uz jezgrinu membranu, uzrokujući da je centralni dio jezgre obično blijed, prazan ili kao mutno staklo, anglosaksonski «ground glass» nuclei. Kada tumorske stanice formiraju papile ili folikule, često je većina citoplazme sadržana u apikalnom ili bazalnom dijelu stanica pa se jezgre susjednih stanica doimaju kao da se dodiruju ili međusobno preklapaju (67-71,73). Mnogi od ovih tumora sastavljeni su većim dijelom od papilarnih područja (68-71), ali također u mnogima od njih može se naći određeni broj folikula (67-70,73). Pojedini papilarni karcinomi sastavljeni su gotovo potpuno od

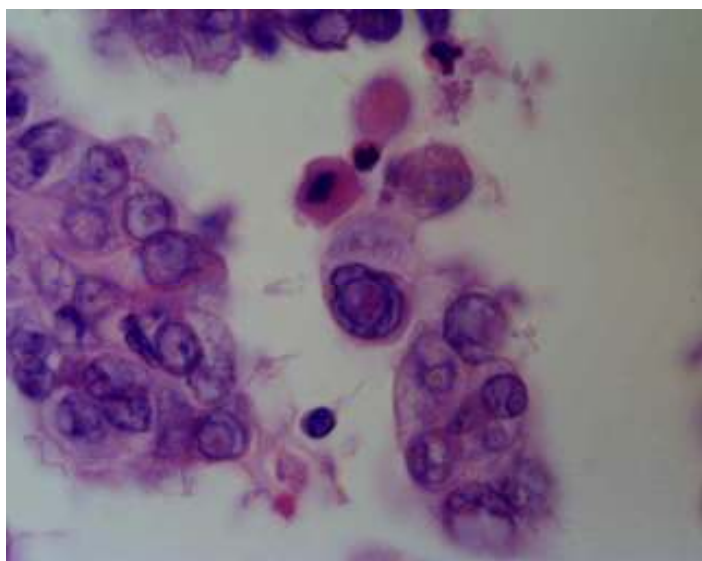
širokih, koloidom ispunjenih folikula, vrlo sličnih patohistološkom uzorku adenomatoidnih čvorova. Rijetke papile ili mjestimičan fokus infiltracije na periferiji te karakteristične svijetle jezgre omogućuju postavljanje dijagnoze kod takvih slučajeva. Oko trećine do polovine papilarnih karcinoma štitnjače sadrži psamomska tjelešca (61,67-71,73). To su kalcificirana laminarne ovalne strukture koje mjere 50 -100 μm u promjeru, a vjerojatno nastaju u oštećenoj ili umirućoj stanici. Progresivna infarkcija papile i prisustvo kalcijских nakupina dovodi do stvaranja laminarnih struktura (75). U slučaju da se psamomsko tjelešce nađe u normalnoj štitnjači, limfnom čvoru vrata ili tkivu potrebno je uz štitnjaču dodatno pretražiti uzorke odstranjenog tkiva na papilarni karcinom štitnjače (67,68).



Slika 1. Papilarni karcinom štitnjače, hemalaun eozin (HE) x 40. Dio tumora građen od resičastih struktura. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.



Slika 2. Papilarni karcinom štitnjače, HE x 200. Papile prekrivene jednim slojem karakterističnih tumorskih stanica. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.



Slika 3. Papilarni karcinom štitnjače, HE x 1000. Atipične epitelne stanice sadrže veliku svijetlu jezgru koja je nepravilnog oblika, sa naborima, uleknućima i citoplazmatskim inkluzijama. Centralni dio jezgre je obično blijed, prazan, kao mutno staklo, anglosaksonski «ground glass» nuclei. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.

Okultni papilarni karcinomi štitnjače, tzv. papilarni mikrokarcinomi utvrđeni su u nalazima autopsije u čak 5-35% osoba (13-15). Histološka klasifikacija tumora objavljena 1988. godine definira papilarne mikrokarcinome štitnjače kao «papilarne karcinome štitnjače promjera ≤ 1 cm» (62). Makroskopski ovi tumori izgledaju kao mala, nepravilna, ožiljkasta područja promijenjene boje ili kao sitna kalcificirana područja. Mikroskopski ona sadrže neoplastične folikule ili papile, a u najmanjim žarištima često predominira folikularni uzorak (13,14,67). Mogu biti inkapsulirani ili infiltrativni.

Više od 95% papilarnih karcinoma štitnjače su G1 tumori (68). Prisustvo mnogih mitozâ, povećane i hiperkromatske jezgre, abnormalni sadržaj DNK, odstupanje od uobičajenog patohistološkog uzorka, i područja neobičnih neoplastičnih stanica (znakovi dediferencijacije) upućuju na agresivniji oblik papilarnog karcinoma štitnjače koji se češće javlja u starijih osoba i većih tumora (67,68).

1.3.1. Podvrste papilarnog karcinoma štitnjače

Folikularna varijanta papilarnog karcinoma štitnjače

Makroskopski i histološki folikularna varijanta papilarnog karcinoma štitnjače izgleda kao očahureni čvor (70,71,73). Tumor se sastoji u potpunosti od folikula, a rijetke papile, karakteristične svijetle jezgre i psamomska tjelešca omogućuju postavljanje dijagnoze kod takvih slučajeva. Prognoza ove varijante je slična prognozi običnog papilarnog karcinoma štitnjače (68).

Solidni podtip papilarnog karcinoma štitnjače

Papilarni karcinomi mogu također biti većim dijelom ili isključivo solidni. Solidni podtip papilarnog karcinoma štitnjače može biti povezan s dediferencijacijom i agresivnijim kliničkim tijekom što je pokazano u papilarnih karcinoma nastalih u djece nakon černobilskog incidenta, a u odraslih je povezan sa lošijom prognozom. Folikuli ili papile mogu biti rijetki u primarnom tumoru, ali se češće mogu naći u sekundarizmima na vratu. Karakteristične jezgre, prisutnost psamomskih tjelešaca i limfocitna infiltracija unutar i oko tumora pomaže razlikovanju ove varijante od medularnog karcinoma, solidnog folikularnog karcinoma ili inzularnog karcinoma (67,68). Žarišno se može naći pozitivna imunohistokemijska reakcija na tireoglobulin, dok je reakcija na kalcitonin negativna.

Difuzno-sklerozirajući podtip

Difuzno-sklerozirajući podtip često zahvaća djecu i mlađe osobe, a klinički se može prezentirati difuznim simetričnim povećanjem štitnjače (68). To je rijedak podtip papilarnog karcinoma štitnjače koji difuzno zahvaća sve limfne prostore jednog režnja ili čitave štitnjače, udružen sa izrazitim limfocitnim tireoiditisom ili intersticijskom fibrozom (67-69,80,81).

Psamomska tjelešca su brojna. Ovaj podtip je često udružen sa sekundarizmima u limfnim čvorovima vrata i metastazama u plućima (80).

Papilarni karcinom visokih stanica

Papilarni karcinom visokih stanica, anglosaksonski «tall cell» podtip je rijedak oblik papilarnog karcinoma štitnjače koji je agresivnijeg kliničkog tijeka (67-69,73). Stanice su uske i izdužene (najmanje dvostruko dulje nego šire), sa eozinofilnom citoplazmom (67,68). Ovi tumori obično pokazuju prodor kapsule štitnjače sa invazijom okolnih struktura vrata te invaziju vaskularnih struktura. Većina ovih tumora nastaje u starijih osoba, a stopa smrtnosti je visoka.

Papilarni karcinom kolumnarnih stanica

Papilarni karcinom kolumnarnih stanica izrazito je rijedak. Većina ovih bolesnika bili su muškarci. Stopa smrtnosti je oko 90% u 5 godina (82). Histološki nalazimo izrazitu papilarnost i visoke kolumnarne stanice.

3.2. Patohistologija folikularnog karcinoma štitnjače

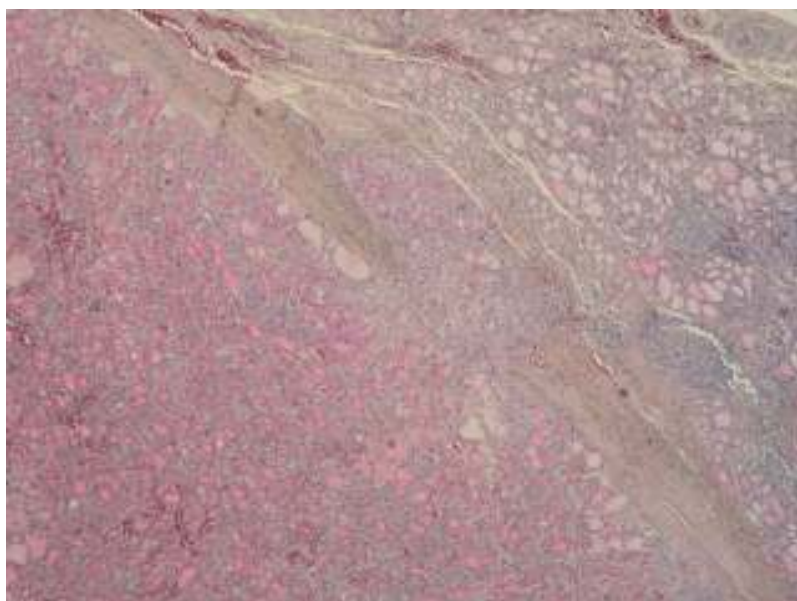
Folikularni karcinomi u području s dostatnim unosom joda čine oko 5% svih karcinoma štitnjače, međutim u područjima s nedostatnim unosom joda njihova pojava je znatno češća i čine oko 25-30% svih karcinoma štitnjače (16,65,66). Dije se na lokalizirane, minimalno invazivne folikularne karcinome i široko invazivne folikularne karcinome (67,68). Široko invazivni folikularni karcinomi su tumori koji se klinički i patohistološki prepoznaju kao karcinomi. Prezentiraju se prstolikim prodorom kapsule i invazijom okolnog tkiva štitnjače, a veliki tumori i invazijom okolnih struktura vrata. Udaljene metastaze su najčešće

hematogene, u kosti, pluća, mozak i jetru, dok je limfogeni diseminacija rijetka pojava (67,68).

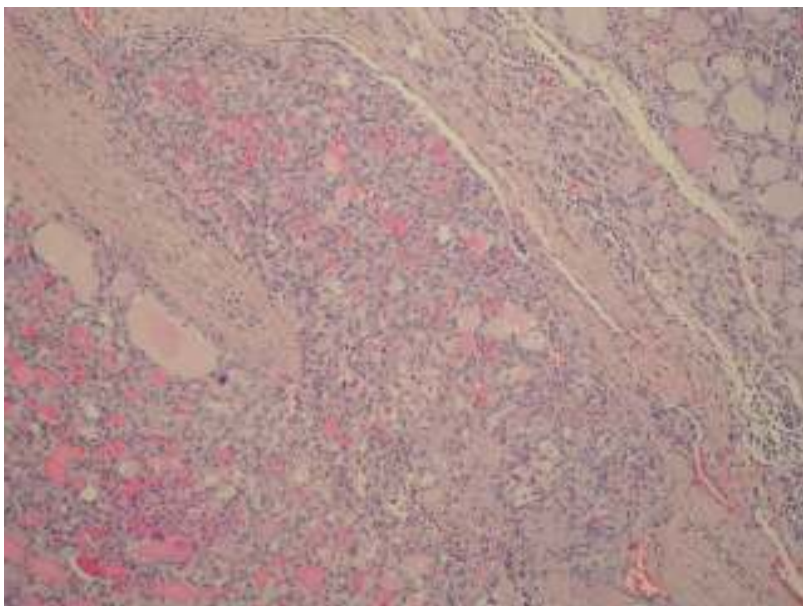
Folikularni karcinomi koji invadiraju samo dvije do tri male krvne žile kao i folikularni karcinomi koji djelomično invadiraju kapsulu, ali bez zahvaćanja krvnih žila svrstavaju se u «minimalno invazivne» (67). Minimalno invazivni folikularni karcinomi rijetko recidiviraju ili metastaziraju pa je prognoza kod većine bolesnika dobra (67,83,84). Makroskopski minimalno invazivni folikularni karcinom nalikuje folikularnom adenomu. Tumor je dobro inkapsuliran (83-85). Izgledaju kao solidne, inkapsulirane mesnate mase, ponekad s fokalnom fibrozom i kalcifikacijama. Mikroskopski folikularni karcinomi obično imaju mikrofolikularni ili trabekularni uzorak i sličje folikularnom adenomu (83). Područja krvarenja, nekroze, pa čak i infarkcije tumora mogu se naći (68). Stanice folikularnog karcinoma su nešto veće u odnosu na folikularne adenome i adenomatoidne čvorove, ali su ostala obilježja stanica slična. Mitoze mogu biti rijedak ili čest nalaz.

Razlike između folikularnog adenoma i folikularnog karcinoma temelje se na prisutnosti kapsularne ili vaskularne invazije ili udaljenih metastaza. Invazija krvnih žila je općenito prihvaćena kao najvažniji kriterij za razlikovanje malignih od benignih inkapsuliranih folikularnih tumora (3). Kriterij vaskularne invazije primjenjuje se isključivo na vene u ili ispod kapsule, jer ulazak stanica tumora u kapilare unutar tumorskog čvora nema dijagnostički i prognostički značaj (86). Definicija kapsularne invazije izazvala je veliku raspravu među patolozima (68). Evans (85) i Schroder i sur. (87) za postavljanje dijagnoze folikularnog karcinoma zahtijevaju samo invaziju tumora u kapsulu, dok Fransilla (83) i Lang (86) za postavljanje dijagnoze folikularnog karcinoma zahtijevaju prodor kapsule tumora. Neki autori zahtijevaju vaskularnu invaziju kao kriterij dijagnoze folikularnog karcinoma štitnjače (68). Za potvrdu kapsularne invazije potrebno je analizirati veći broj presjeka ruba tumora kako bi se potvrdila invazija kapsule (83,84). Autori koji dijagnosticiraju folikularne

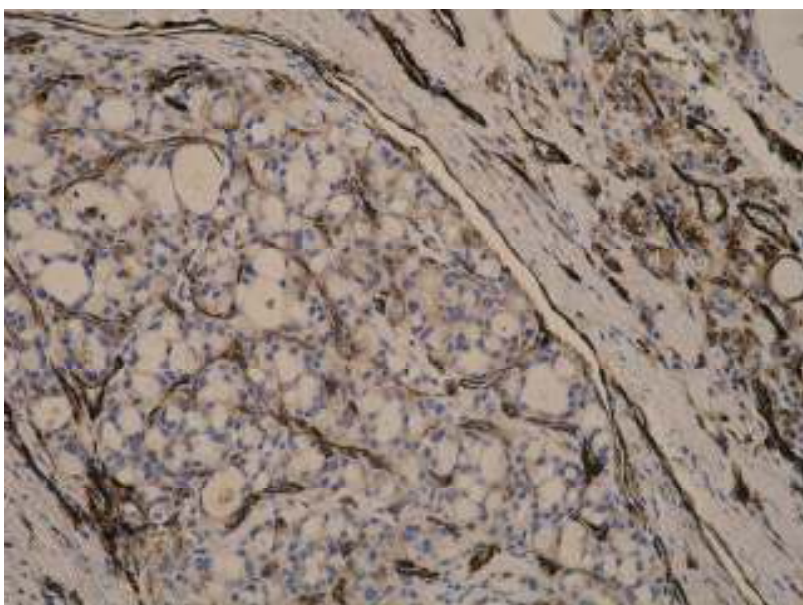
tumore s kapsularnom invazijom samo kao atipične adenome pretpostavljaju benigni klinički tijek u tih bolesnika nakon lobektomije štitnjače (68). Promjenom patohistološke klasifikacije 1988. godine (61) svi folikularni karcinomi s papilarnom komponentom uvršteni su u papilarne karcinome štitnjače.



Slika 4. Minimalno invazivni folikularni karcinom štitnjače, HE x 40. Proboj tumora kroz čitavu debljinu vezivne kapsule plitko u okolni parenhim. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.



Slika 5. Minimalno invazivni folikularni karcinom štitnjače, HE x 100. Proboj tumora kroz čitavu debljinu vezivne kapsule plitko u okolni parenhim. Na većem povećanju registrira se i angioinvazija. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», «KB Sestre milosrdnice», Zagreb.



Slika 6. Minimalno invazivni folikularni karcinom štitnjače, imunohistokemija na CD31, MSIP x 200. Potvrda angioinvazije imunohistokemijskom analizom na CD31. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.

3.3. Patohistologija onkocitnog (Hürthle cell) karcinoma štitnjače

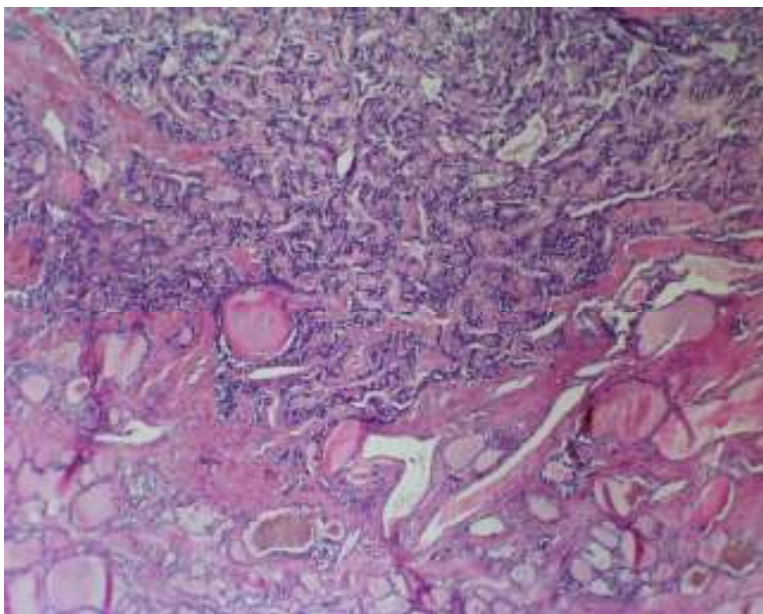
Hurthleove, onkocitne ili Askanazijeve stanice porijeklom su iz folikularnog epitela. To su velike stanice, oštro ograničene, sa voluminoznom granularnom citoplazmom i velikom prominentnom jezgricom. Ultrastukturna istraživanja su pokazala da je granulirana citoplazma rezultat velikih mitohondrija koji ispunjavaju stanicu (88,89). Hurthleove stanice se mogu naći u mnogim bolestima štitnjače poput nodularne guše, kroničnog limfocitnog tireoiditisa (Hashimoto), dugogodišnje hipertireoze, u neoplazmama i nisu specifične za pojedinu bolest (90-93). Nisu svi čvorovi sa onkocitnim stanicama neoplazme, već samo predstavljaju oksifilnu promjenu u adenomatoznim čvorovima ili tireoiditisu (93). Onkocitni tumori štitnjače mogu biti benigne i maligne prirode (94). Većina ih je benigna (oko 80%), i sadrže folikularni uzorak. Invazija kapsule tumora i krvnih žila je kriterij malignosti (93,94). Većina Hurthleovih tumora su solidne lezije koje su potpuno ili djelomično inkapsulirane. Razlikuju se od ostatka tkiva štitnjače njihovom smeđom bojom (94). Vrlo rijetko je i papilarni karcinom štitnjače sastavljen od onkocitnih stanica (oksifilne ili Hurthleove stanice) koje nastaju u štitnjačama zahvaćenim limfocitnim tireoiditisom (95). Zbog sličnosti Wartinovom tumoru žlijezda slinovnica ovaj papilarni karcinom se naziva «Warthin like» papilarni karcinom štitnjače. Ovaj podtip se ponaša slično kao i papilarni karcinom štitnjače.

3.4. Patohistologija slabo diferenciranog karcinoma štitnjače

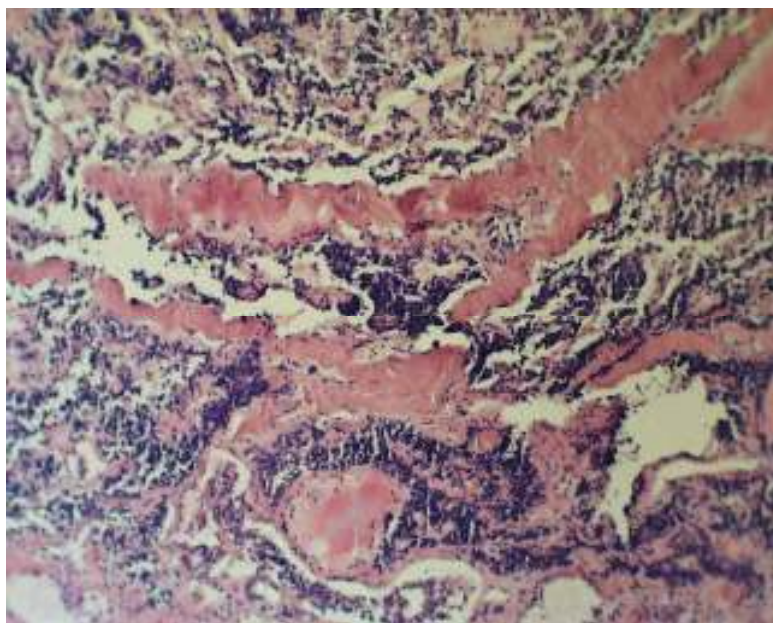
Slabo diferencirani karcinomi štitnjače porijeklom su iz folikularnih stanica, ali za razliku od dobro diferenciranih karcinoma porijeklom iz folikularnog epitela nalazimo u ovih karcinoma znakove dediferencijacije uz agresivniji klinički tijek, ali nemaju patohistološka obilježja i agresivnost anaplastičnog karcinoma štitnjače (97,98). Tri su opisana histološka tipa: inzularni, trabekularni i solidni. Ako dobro diferencirani karcinom štitnjače sadrži više od 10% slabo diferenciranih područja, tada je značajno lošija prognoza tih tumora (99).

3.5. Patohistologija medularnog karcinoma štitnjače

Medularni karcinomi štitnjače su rjeđi karcinomi štitnjače i čine oko 3-10% svih karcinoma štitnjače, a porijeklom su iz parafolikularnih, tzv «C» stanica (3,44). Makroskopski, većina medularnih karcinoma štitnjače su glatki bijeli ili žuti čvorovi sa infiltrativnim obilježjima, a obično su smješteni u lateralne gornje dvije trećine štitnjače gdje je najveća koncentracija parafolikularnih «C» stanica. Kod nasljednih oblika mogu se naći multipli mali čvorovi obostrano u štitnjači (100-103). Tumori mogu biti veličine od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. Neki medularni karcinomi mogu biti inkapsulirani (104). Mikroskopski stanice su okrugle ili poligonalne, a mogu biti i vretenaste (105,106). Izgledaju kao difuzna solidna masa, kao otočići odvojeni fibroznim tkivom ili rijetko kao žlijezdane strukture (104,106). Medularni karcinomi mogu biti sastavljeni od malih stanica što je često u prošlosti dovodilo do zamjene s anaplastičnim karcinomom štitnjače (107). Jezgre stanica medularnog karcinoma štitnjače su ovalne ili elongirane, a ponekad su velike i nepravilne. U jezgrama se mogu vidjeti citoplazmatske inkluzije (108). Aneuploidni DNK uzorak upućuje na lošiju prognozu. Anaplastični podtip medularnog karcinoma štitnjače također je opisan, ali je izuzetno rijedak. Amiloidni depoziti koji nastaju od sekretornih produkata neoplastičnih stanica i često se mogu naći i u primarnom tumoru i u metastazama. Stroma tumora i amiloid mogu kalcificirati. Medularni karcinomi gotovo uvijek proizvode kalcitonin (107). Ostali produkti su kromogranin, karcinoembrijski antigen, somatostatin, β -endorfin, adenokortikotropin, serotonin, korionski gonadotropin, histamin i prostaglandini (109). Prisustvo samo malih količina kalcitonina imunohistokemijski upućuje na lošiju prognozu. Invazija limfnih puteva i krvnih žila i sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata su česti. Rijetko se mogu naći i miješani medularno-folikularni karcinomi štitnjače.



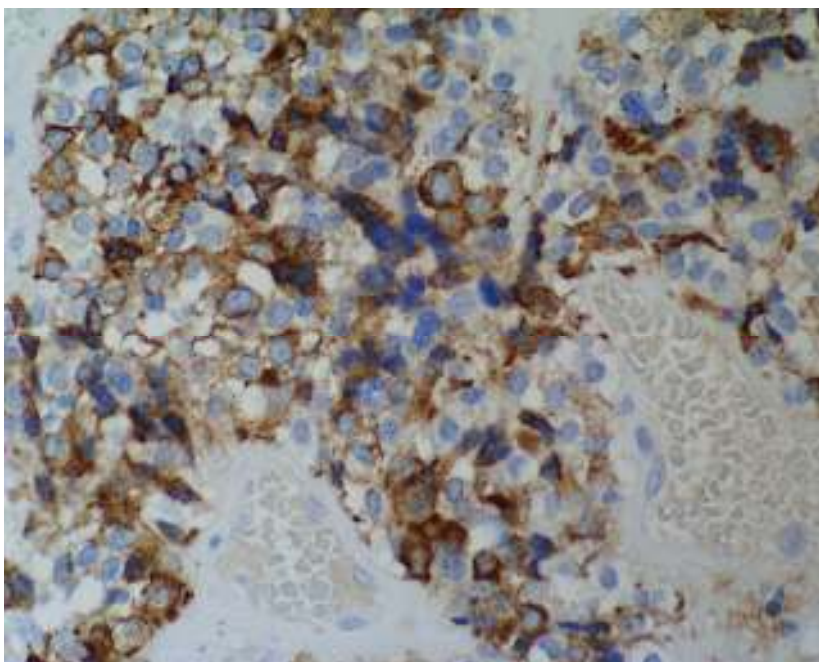
Slika 7. Medularni karcinom štitnjače. HE x 40. Solidne do trabekularne nakupine okruglih do poligonalnih stanica amfofilne citoplazme, odvojene izrazito dobro vaskulariziranom, hijaliniziranom vezivnom stromom, uz žarišno odlaganje amiloidnog materijala. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.



Slika 8. Medularni karcinom štitnjače, HE x 200. Nakupine amiloida između tumorskih stanica. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.



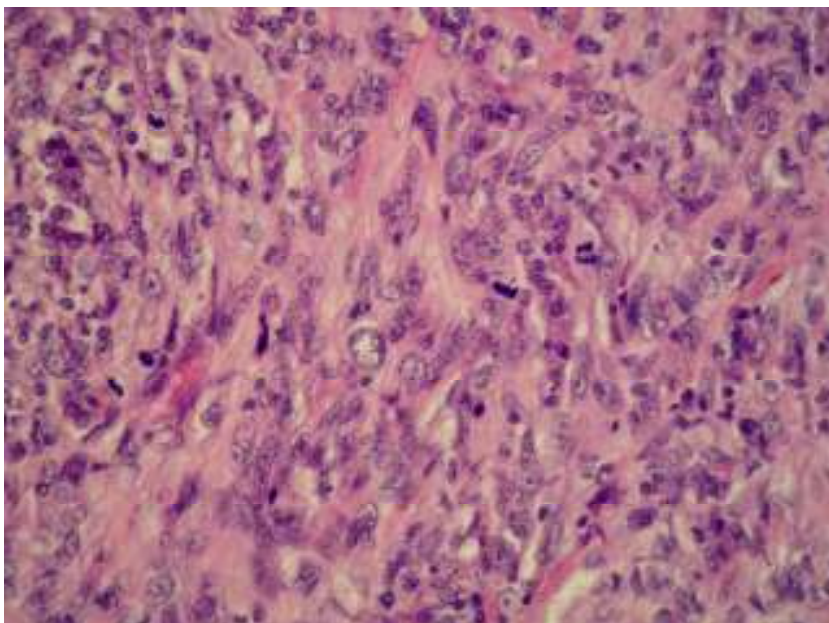
Slika 9. Medularni karcinom štitnjače, HE x 200. Amiloid pod polarizacijskim svjetlom pokazuje dvolomnost. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.



Slika 10. Medularni karcinom štitnjače, MSIP x 200. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju reaktivnost na kalcitonin. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.

3.6. Patohistologija anaplastičnog karcinoma štitnjače

Anaplastični karcinomi štitnjače obuhvaćaju manje od 1% svih karcinoma štitnjače. Najčešće se javljaju u područjima svijeta s nedostatnim unosom joda (63). Najčešće nalazimo anaplastični karcinom vretenastih stanica i anaplastični karcinom gigantskih stanica (69,110-112) dok je anaplastični karcinom malih stanica izrazito rijedak (112-114). Većina karcinoma prvotno klasificiranih kao anaplastični karcinom malih stanica predstavljala je medularni karcinom, inzularni karcinom ili maligni limfom malih stanica (115). Pažljiva patohistološka analiza tkiva štitnjače u kojoj je nađen anaplastični karcinom u 50-70% slučajeva će naći žarišta dobro diferenciranog papilarnog ili folikularnog karcinoma štitnjače (112,113), a ponekad i adenome ili adenomatoidne čvorove (116). Makroskopski se nađe tvrda, blijeda, infiltrativna masa koja može sadržavati područja nekroze i krvarenja. Ovi tumori invadiraju meka tkiva vrata i zahvaćaju regionalne limfne čvorove, često izravnim širenjem. Mikroskopskom analizom nalazimo različit patohistološki uzorak: brojne mitoze i područja nekroze. Anaplastični karcinomi su obično pleomorfni, čine ih veće stanice nalik epitelnim (112,113,116). Može postojati diferencijacija prema skvamoznim stanicama (112,113), drugi izgledaju kao sarkomi, osobito kao maligni fibrozni histiocitom, fibrosarkom ili angiosarkom (112,113,116). Vretenaste stanice mogu dominirati. Karcinom gigantskih stanica obično sadrži i maligne vretenaste stanice. Najčešći gigantski tip ima bizarne gigantske stanice, često uz brojne jezgare i abnormalne mitotske figure. Elektronsko mikroskopske i imunohistološke studije utvrdile su prisutnost struktura nalik malim folikulima kao međustanične veze koje upućuju na epitelno porijeklo anaplastičnih karcinoma (112,113,116).



Slika 11. Anaplastični karcinom štitnjače, HE x 400. Tračci i snopići vretenastih atipičnih stanica s izraženom mitotskom aktivnošću i žarišno hijaliniziranom vezivnom stromom. Nalaz odgovara „spindle cell“ tipu anaplastičnog karcinoma štitnjače. Iz arhiva Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak», KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.

4. Klinička obilježja karcinoma štitnjače

4.1. Diferencirani karcinomi štitnjače

Diferencirani karcinomi štitnjače koji su porijeklom iz folikularnih stanica čine zajedno 80-90% svih karcinoma štitnjače (3). Osnovno obilježje papilarnih i folikularnih karcinoma štitnjače je povoljan klinički tijek ukoliko se otkriju u ranijem stadiju bolesti. Stanice diferenciranih karcinoma štitnjače, premda maligno promijenjene, imaju sposobnost metaboliziranja joda što se koristi u liječenju i daljnjem postoperativnom praćenju bolesnika. U tu svrhu koristi se radioaktivni jod-131. Tumorski biljeg diferenciranih karcinoma štitnjače je Tireoglobulin (Tg).

4.1.1. Papilarni karcinom štitnjače

Papilarni karcinomi štitnjače su daleko najčešći i čine oko 80% svih karcinoma štitnjače (4). Mogu se naći u mlađih bolesnika (3) no najveća učestalost je u žena u dobi od 40 do 50 godina. Javljaju se oko tri puta češće u žena. Papilarni karcinomi imaju najbolju prognozu od svih karcinoma štitnjače, često su multifokalni, bez kapsule i najčešće invadiraju regionalne limfne čvorove (3). Obično se pojavljuju kao čvorovi u štitnjači koji se otkriju citološkom punkcijom, najčešće kada su ograničeni na štitnjaču ili su metastazirali u regionalne limfne čvorove vrata (117). Većina bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače je bez kliničkih simptoma i znakova bolesti. U posljednje vrijeme zbog široke primjene ultrazvuka i citološke punkcije, često se otkriju slučajno ultrazvukom i citološkom punkcijom malih nepalpabilnih čvorova u štitnjači. Papilarni karcinom štitnjače ima karakteristična citološka obilježja, a citološki nalaz je visoko specifičan za postavljanje dijagnoze. Rano metastaziranje u regionalne limfne čvorove javlja se osobito u djece i mlađih osoba, no sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata, osobito u mlađih osoba nisu loš prognostički znak i

obično ne utječu na prognozu. Sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata obično su na ipsilateralnoj strani primarnog tumora u štitnjači, a obostrano na vratu kod uznapredovalih i/ili agresivnijih papilarnih karcinoma (118). U velikoj seriji Mayo klinike (119,120) od oko 1500 bolesnika, primarni tumor je bio ograničen na jedan lobus u 71% bolesnika, bilateralan u 19% bolesnika, multicentričan u 26% bolesnika, sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata utvrđeni su u 38% bolesnika, a udaljene metastaze u samo 2% bolesnika. Kada je papilarni karcinom štitnjače agresivnijih obilježja, kao u slučaju kada difuzno zahvaća čitavu žlijezdu ili je potvrđena vaskularna invazija, sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata mogu se naći u čak 80% bolesnika (121). Zbog relativno visokog postotka sekundarizama u limfnim čvorovima vrata neophodno je u bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače prije operativnog zahvata učiniti ultrazvuk vrata. Suspektni limfni čvorovi vrata mogu se citološki punktirati pod kontrolom ultrazvuka uz određivanje tumorskog biljega Tg-a u punktatu. Udaljene metastaze ili tumori koji agresivno zahvaćaju okolne strukture vrata javljaju se u oko 5% bolesnika s papilarnim karcinomom štitnjače (4,117,122). Udaljene metastaze su najčešće u plućima (4), osobito u mladih bolesnika (123,124). Uspješno se liječe jodom-131, ako su vidljive samo na scintigramima cijelog tijela jodom-131, a ne radiološkim metodama. Okultni papilarni karcinomi ili tzv. papilarni mikrokarcinomi štitnjače su tumori najvećeg promjera ≤ 1 cm, ograničeni na štitnjaču. Danas se često slučajno nađu ultrazvukom i citološkom punkcijom malih nepalpabilnih čvorova ili su slučajan nalaz tijekom operacije štitnjače zbog benignih bolesti. U nalazima autopsije papilarni mikrokarcinomi su utvrđeni u čak 5-35% osoba (13-15). Prognoza papilarnih mikrokarcinoma štitnjače je vrlo dobra. Prema našim podacima istraživanja 258 bolesnika s papilarnim mikrokarcinomom štitnjače (125), multifokalni karcinom je utvrđen u 21,7% bolesnika, a u 14,3% bolesnika u oba lobusa, sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata utvrđeni su u 15,1% bolesnika, prodor kapsule s invazijom tkiva izvan štitnjače u 5,8% bolesnika, a udaljene metastaze u samo 0,8% bolesnika. Navedeni

podaci su u skladu s podacima iz literature (126,127). Postoji linearna povezanost između veličine primarnog tumora i recidiva i smrtnosti od diferenciranog karcinoma štitnjače (papilarnog i folikularnog). Veći tumori češće imaju udaljene metastaze i češće recidiviraju pa je i specifična smrtnost veća (117,128).

4.1.2. Folikularni karcinom štitnjače

Folikularni karcinomi štitnjače u područjima s dostatnim unosom joda čine oko 5% svih karcinoma štitnjače (4), ali u područjima s nedostatnim unosom joda njihov udio je znatno veći. Dijele se na dobro inkapsulirane - minimalno invazivne folikularne karcinome koji rijetko recidiviraju ili metastaziraju pa je prognoza kod većine bolesnika dobra (67,83,84) i slabije inkapsulirane - široko invazivne folikularne karcinome koji se ponašaju agresivnije, a treću skupinu čine Hurthle cell karcinomi (118). D'Avanzo i suradnici (129) usporedili su 132 bolesnika koji su podijeljeni u tri grupe: minimalno invazivni (samo kapsularna invazija), umjereno invazivni (invazija krvnih žila sa ili bez kapsularne invazije) i široko invazivni. Petogodišnje preživljenje u navedenim skupinama iznosilo je 98%, 80% i 38%. Folikularni karcinomi štitnjače najčešće su solitarni bezbolni čvorovi u štitnjači i obično se javljaju u starijih bolesnika (>55 godina), osobito u područjima s nedostatnim unosom joda. Najčešće nastaju u adenomatoidnim gušama, a vjerojatno pod utjecajem kompenzatornog povećanog lučenja TSH (62). Oko dva puta su češći u žena (118). Folikularni karcinomi štitnjače šire se hematogeno s udaljenim metastazama u kostima i plućima. Sekundarizmi u limfnim čvorovima vrata su rijetki, osim u slučaju opsežne invazije kapsule štitnjače ili recidivirajućih tumora. Nešto lošija prognoza folikularnih karcinoma štitnjače u odnosu na papilarne dijelom je posljedica starije životne dobi i proširenije bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze (3). Podvrsta folikularnog karcinoma štitnjače je karcinom Hurthleovih stanica, koji se rijetko javlja i obuhvaća oko 3% svih karcinoma štitnjače. Karcinomi Hurthleovih stanica imaju

lošiju prognozu uz 10-godišnju smrtnost od 24%, za razliku od papilarnih karcinoma štitnjače u kojih je 10-godišnja smrtnost 7% i folikularnih 15% (117). Međutim, to nisu potvrdila sva provedena istraživanja i pitanje njihove veće agresivnosti je predmet rasprave (130). Ovi tumori su često multifokalni i bilateralni. Za razliku od papilarnih i folikularnih karcinoma štitnjače ovi karcinomi rjeđe nakupljaju jod-131 pa je liječenje teže (118).

4.2. Medularni karcinom štitnjače

Medularni karcinomi štitnjače su agresivniji karcinomi štitnjače. Prvi put su opisani 1959. godine, a njihovo citološko porijeklo utvrđeno je tek 1966. godine kada je otkriveno da su porijeklom iz parafolikularnih, tzv «C» stanica (3,44). Medularni karcinomi štitnjače mogu biti sporadični karcinomi koji se javljaju kao unilateralni čvorovi u štitnjače bez pridružene endokrinopatije ili se mogu javljati u sklopu nasljednih sindroma multiple endokrine neoplazije IIA i IIB (MEN IIA i IIB) te kao familijarni medularni karcinomi štitnjače (3,44). Sporadični medularni karcinomi štitnjače su najčešći i obuhvaćaju oko 80% svih medularnih karcinoma štitnjače. Tumorski biljeg medularnih karcinoma štitnjače je kalcitonin. Dijagnoza se najčešće postavlja citološkom punkcijom. U nejasnim slučajevima u postavljanju dijagnoze može pomoći imunocitokemijsko bojenje na kalcitonin, a može se odrediti i kalcitonin u serum koji je obično povišen. U vrijeme postavljanja dijagnoze oko 80% bolesnika s medularnim karcinomom većim od 1 cm ima sekundarizme u regionalnim limfnim čvorovima. Limfogene metastaze su također česte u mediastinalne limfne čvorove, a udaljene metastaze su najčešće hematogene u plućni i jetreni parenhim (44). Koštane metastaze su najčešće osteolitične.

4.3. Anaplastični karcinom štitnjače

Anaplastični karcinomi štitnjače su najagresivniji karcinomi u čovjeka uopće. Invazivno zahvaćaju okolne strukture vrata i brzo metastaziraju ispod razine klavikule u udaljene dijelove tijela. Prosječno očekivan trajanje života u bolesnika s anaplastičnim karcinomom štitnjače je oko 4-6 mjeseci (5). Svi anaplastični karcinomi štitnjače klasificiraju se kao stadij IV karcinomi označavajući tako njihovu izrazito lošu prognozu (5). Na sreću, anaplastični karcinomi štitnjače su rijetki i čine oko 1,6% svih karcinoma štitnjače, s godišnjom incidencijom 2/1 000 000 stanovnika. Javljaju se u starijoj životnoj dobi s najvećom incidencijom u šestom i sedmom desetljeću života, podjednako u žena i muškaraca (14). Incidencija anaplastičnih karcinoma štitnjače je u padu tijekom posljednjih 20 godina. Pretpostavlja se da anaplastični karcinomi štitnjače nastaju dediferencijacijom iz diferenciranih, osobito papilarnih karcinoma štitnjače, no novija istraživanja koja se temelje na citometrijskoj analizi DNA ploidijske upućuju da mogu nastati *de novo* (5).

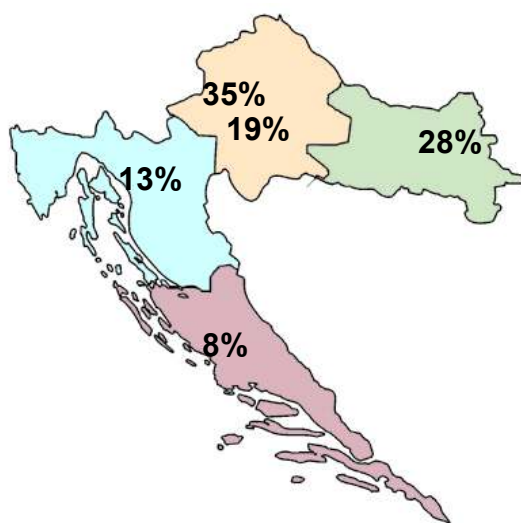
5. Endemska gušavost i jodna profilaksa u Hrvatskoj

Hrvatska je u prošlosti bila područje s izrazito visokom prevalencijom gušavosti uz pojavu kretenizma (131). Doajen hrvatske endokrinologije prof. dr. Josip Matovinović objavio je početkom 50-tih godina prošlog stoljeća prve detaljne epidemiološke podatke o učestalosti gušavosti na području bivše Jugoslavije (132). Učestalost guše u kontinentalnim dijelovima Hrvatske iznosila je tada 50-90% uz najveću učestalost u izoliranim sjevernim i sjeveroistočnim područjima uz rijeku Savu i Dravu kao i u gorskim područjima sjeverozapadne Hrvatske (131,132). Jedino je dalmatinska obala bila područje bez guše. U školske djece u Zagrebu utvrđena je 1953-1954 godine visoka prevalencija gušavosti od 46,5% (133). U selu Rude i Brašovje kraj Samobora, utvrđena je izrazito visoka prevalencija gušavosti od 83% uz 2,3% kretena u seoskoj populaciji, a čak 85% školske djece i adolescenata imalo je gušu (134).

Gušavost je u tom kraju postojala stoljećima i smatrala se normalnom pojavom, a i anđeli u lokalnoj seoskoj crkvi prikazani su s gušom.

Socioekonomske i kulturološke posljedice nedostatka joda u Hrvatskoj bile su neprocjenjive, a odražavale su se kroz opće zdravstveno stanje i radnu sposobnost populacije. Zabilježen je čitav niz poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda kao što su: niski rast, smanjena inteligencija, kretenizam, duševna zaostalost, gluhonijemost i mnogi drugi razvojni poremećaji. U područjima bivše Jugoslavije s izrazitim nedostatkom joda započeta je tijekom 30-tih godina prošlog stoljeća regionalna jodna profilaksa davanjem jodirane soli. Iste mjere nastavljene su i nakon Drugog svjetskog rata, no nisu se pokazale zadovoljavajuće. Godine 1953 u bivšoj Jugoslaviji uvedena je zakonska odredba o obvezatnom jodiranju sveukupne soli za ljudsku i životinjsku upotrebu s 10 mg kalij jodida po kilogramu soli. Bio je to jedan od prvih zakona o univerzalnoj jodnoj profilaksi u Europi. Program jodiranja soli ostvaren je postupno tijekom nekoliko godina. Do 1954. godine sol je jodirana s 5 mg, a nakon toga s 10

mg joda. Procijenjeno je da je prosječan unos joda hranom iznosio s tom mjerom 76 - 114 μg dnevno (131). Prva istraživanja provedena u periodu 1954 -1959 pokazala su da je uvođenje jodne profilakse od 10 mg KI na kg soli bilo popraćeno padom gušavosti u gotovo svim područjima Hrvatske. Najznačajniji je bio pad učestalosti guše u najmlađe djece (135). Deset godina kasnije zabilježeno je gotovo trostruko smanjenje prevalencije gušavosti u Hrvatskoj uz nestanak kretinizma (136). Slijedi razdoblje umjerenog nedostatka joda u Hrvatskoj do kraja devedesetih godina prošlog stoljeća. Epidemiološka istraživanja provedena početkom 1990-tih pod vodstvom akademika Zvonka Kusića pokazala su prisutnost blagog do umjerenog nedostatka joda u Hrvatskoj uz učestalost gušavosti 8-35% u školske djece (137,138). Mjerenja izlučivanja joda mokraćom pokazala su na području Zagreba i sela Rude u 66-83% školske djece vrijednosti manje od 10 $\mu\text{g/dL}$ (137,138).



Slika 12. Prevalencija gušavosti u školske djece u Hrvatskoj temeljem nalaza palpacije 1991.-1993. godine.

Na inicijativu akademika Zvonka Kusića, Predsjednika Nacionalne komisije za suzbijanje gušavosti i kontrolu jodne profilakse, u Hrvatskoj je 1996. godine uveden novi

pravilnik kojim je povećana količina KI u soli na 25 mg/kg (139,140). Slijedeća istraživanja endemske gušavosti u Hrvatskoj pokazala su pozitivne učinke novog zakona (141).

Tijekom 2002. godine provedeno je istraživanje pokazatelja dostatnog unosa joda među školskom djecom u Hrvatskoj koje je obuhvatilo 927 školske djece oba spola, u dobi 6-12 godina iz sve četiri glavne zemljopisne regije: Sjeverozapadna Hrvatska, Slavonija, Sjeverni Jadran i Dalmacija. U sva četiri područja Hrvatske zabilježen je dostatan unos joda temeljem izlučivanja joda mokraćom. Medijani su iznosili 14,6 ug/dL u Zagrebu, 13,1 ug/dL u Splitu, 14,2 ug/dL u Rijeci i 14,7 ug/dL u Osijeku, a bili su značajno viši u odnosu na vrijednosti prije novog zakona (4,3 - 9 µg/dL). Medijan izlučivanja joda mokraćom za sva obuhvaćena područja iznosio je 14 µg/dL (142). Mjerenja volumena štitnjača u školske djece pokazala su vrijednosti unutar granica normale prema referentnim vrijednostima ICCIDD-a (Međunarodnog vijeća za kontrolu poremećaja uzrokovanih nedostatkom joda, engl. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) (143). Kontrola soli na različitim razinama od proizvodnje do potrošnje, uključujući sol proizvedenu u sve tri hrvatske solane kao i uvezenu sol, pokazala je dostatnu količinu joda u soli. Hrvatska je prošla put od teškog nedostatka joda zabilježenog do 50-tih godina prošlog stoljeća kada je učestalost guše u kontinentalnim dijelovima zemlje iznosila više od 50% uz postojanje kretenizma. Slijedi razdoblje srednjeg do umjerenog nedostatka joda tijekom 90-tih godina prošlog stoljeća, a danas je postignut dostatan unos joda (144-146). Eliminacijom gušavosti otklonjeni su i drugi poremećaji uzrokovani nedostatkom joda od kojih je najvažnije zaostajanje u psihomotornom razvoju što je od neprocjenjivoga značaja za svaku populaciju. Hrvatska je međunarodno prepoznata kao država koja je najbolje riješila taj važan javno-zdravstveni problem, čak prije mnogih razvijenijih zemalja (npr. Njemačke, Italije, Francuske, Belgije itd.).



Slika 13. Medijani izlučivanja joda urinom ($\mu\text{g/dL}$) u školske djece u Hrvatskoj u 2002. godini. Prema kriterijima ICCIDD, vrijednosti iznad $10 \mu\text{g/dL}$ su pokazatelj dostatnog unosa joda



Slika 14. Prevalencija guše u školske djece u Hrvatskoj temeljem nalaza ultrazvuka u 2002. godini.

Model uspjeha Hrvatske višestruko je pohvaljen i istaknut kao primjer uspješne eliminacije problema gušavosti i nedostatnog unosa joda kojega trebaju slijediti ostale zemlje.

II HIPOTEZA

Hipoteza ovoga znanstvenog istraživanja je da povećanje unosa joda, odnosno pojačana jodna profilaksa uzrokuje porast udjela papilarnih karcinoma štitnjače, a smanjenje udjela folikularnih i anaplastičnih karcinoma štitnjače uz pomak ka manje uznapredovalim stadijima tumora što u konačnosti dovodi do bolje prognoze bolesnika s karcinomom štitnjače odnosno pada smrtnosti od karcinoma štitnjače.

III CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je utvrditi utjecaj povećane jodne profilakse na epidemiološka i kliničko-patohistološka obilježja karcinoma štitnjače. U Hrvatskoj je uvođenjem Novog zakona o obveznom jodiranju kuhinjske soli 1996. godine povećana količina joda u soli s prijašnjih 10 mg na 25 mg kalij-jodida po kilogramu soli.

Nema literaturnih podataka o pojavnosti i smrtnosti od karcinoma štitnjače u Republici Hrvatskoj ovisno o jodnoj profilaksi. Stoga je cilj istraživanja bio utvrditi incidenciju i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u razdoblju nedostatnog i dostatnog unosa joda. Osim određivanja utjecaja povećanog unosa joda na incidenciju i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj, ciljevi su nam odrediti utjecaj povećanog unosa joda na učestalost pojedinih patohistoloških tipova karcinoma štitnjače i omjer papilarni-folikularni karcinomi štitnjače. Određena je dobno-specifičnu incidencija karcinoma štitnjače i omjer incidencije žene-muškarci. Daljnji cilj nam je odrediti utjecaj povećanog unosa joda na klinička obilježja diferenciranih karcinoma štitnjače, prvenstveno na veličinu i proširenost novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače.

IV ISPITANICI I METODE

1. ISPITANICI

U istraživanju su korišteni podaci o bolesnicima liječenim od karcinoma štitnjače u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», Zagreb, u vremenskom razdoblju:

1) 1988 - 1992. godine (petogodišnje razdoblje prije uvođenja Novog zakona o obveznom jodiranju kuhinjske soli u Hrvatskoj 1996. godine).

U navedenom razdoblju liječena su u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» 132 novooboljela od karcinoma štitnjače.

2) 2000 - 2004. godine (petogodišnje razdoblje nakon uvođenja Novog zakona o obveznom jodiranju kuhinjske soli u Hrvatskoj 1996. godine).

U navedenom razdoblju liječena su u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» 334 novooboljela od karcinoma štitnjače.

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» Zagreb je Referentni centar za bolesti štitnjače Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske.

Podaci o broju novooboljelih i umrlih od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u razdoblju 1968 - 2004. godine prikupljeni su iz Hrvatskog registra za rak.

2. METODE

Podaci o broju novooboljelih i umrlih od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj za razdoblje 1968 - 2004. godine prikazani su kao grube i dobno standardizirane stope incidencije i smrtnosti od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj na 100 000 stanovnika (standardizirane u odnosu na svjetsko stanovništvo, engl. age standard. rates – world, kratica ASR-world).

Određena je prosječna dobno standardizirana incidencija i smrtnost karcinoma štitnjače za petogodišnje periode 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine.

Za istraživanje učestalosti pojedinih patohistoloških tipova karcinoma štitnjače, dobi dijagnoze, veličine i proširenosti novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače korišteni su podaci o bolesnicima liječenim u promatranim periodima u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.

Iz istraživanja su isključeni svi bolesnici s prebivalištem izvan Republike Hrvatske kao i bolesnici s nejasnim patohistološkim dijagnozama karcinoma štitnjače.

Podaci o patohistološkim dijagnozama karcinoma štitnjače prikupljeni su iz Kliničkog zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak» KB «Sestre milosrdnice» Zagreb i Službe kliničke patologije Klinike za tumore u Zagrebu. Svi patohistološki preparati fiksirani su formalinom i uklopljeni u parafin, te obojeni hematoksilinom i eozinom. Imunohistokemija na kalcitonin rađena je u svih medularnih karcinoma štitnjače.

Dijagnoze su temeljene na Histološkoj klasifikaciji tumora Svjetske zdravstvene organizacije objavljene 1988. godine (61).

Za utvrđivanje stupnja proširenosti novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače korišten je TNM sustav Međunarodne udruge za borbu protiv raka (kratica UICC, od engl. International Union Against Cancer) iz 2002. godine gdje je:

Primarni tumor (T)

Tx: primarni tumor se ne može klasificirati

T0: bez znakova primarnog tumora

T1: tumor najvećeg promjera 2 cm ili manji, ograničen na štitnjaču

T2: tumor veći od 2 cm, ali u najvećem promjeru ne veći od 4 cm, ograničen na štitnjaču

T3: tumor najvećeg promjera većeg od 4 cm, ograničen na štitnjaču, ili bilo koji tumor sa

minimalnim širenjem izvan štitnjače (npr. zahvaća sternotireoidni mišić ili peritireoidno

meko tkivo)

T4a: tumor bilo koje veličine koji se širi izvan kapsule štitnjače i zahvaća supkutano tkivo, larinks, traheju, jednjak ili povratni živac

T4b: tumor zahvaća prevertebralnu fasciju ili okružuje karotidnu arteriju ili medijastinalne krvne žile

Regionalni limfni čvorovi (N)

Nx: Status regionalnih limfnih čvorova se ne može utvrditi

N0: Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1: Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima

Udaljene metastaze (M)

Mx: status udaljenih metastaza se ne može utvrditi

M0: bez udaljenih metastaza

M1: udaljene metastaze

2.1. STATISTIČKA OBRADA

Razlike među ispitivanim parametrima obrađene su statističkom analizom (χ^2 test, Mann-Whitney test, Fischer-ov egzaktni test, Kolmogorov-Smirnovljev test) uz analizu trenda.

V REZULTATI

Istraživanjem su obuhvaćena dva razdoblja; jedno od 1988. do 1992. godine, a drugo od 2000. do 2004. godine. Prvo razdoblje je bilo razdoblje umjerenog nedostatka joda, a drugo je razdoblje nakon uvođenja jodne profilakse s 25 mg KI/kg NaCl, a to je razdoblje dostatnog unosa joda.

1. Unos joda i patohistologija karcinoma štitnjače

U Tablici 1. prikazan je ukupan broj novooboljelih od karcinoma štitnjače liječenih u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», Zagreb i udio pojedinih patohistoloških tipova karcinoma štitnjače u razdoblju 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine.

Tablica 1. Novooboljeli od karcinoma štitnjače i patohistološki tipovi karcinoma štitnjače u razdoblju 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine.

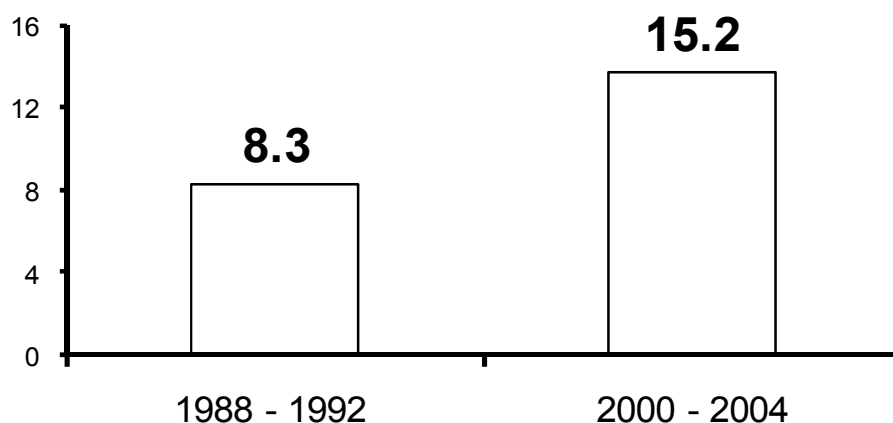
	1988 – 1992. god.		2000 - 2004. god.	
KARCINOM ŠTITNJAČE	N	%	N	%
Papilarni karcinom	108	81.8	288	86.2
Folikularni karcinom	13	9.8	19	5.7
Medularni karcinom	10	7.6	14	4.2
Medularno-folikularni	1	0.7	4	1.1
Inzularni karcinom	0	0	2	0.6
Anaplastični karcinom	0	0	5	1.5
Slabo diferencirani karcinom	0	0	1	0.3
Fibrosarkom štitnjače	0	0	1	0.3
Ukupno karcinoma štitnjače	132	100	334	100

U prvom su razdoblju (1988. do 1992. godine) u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KB «Sestre milosrdnice» liječena 132 novooboljela od karcinoma štitnjače, od kojih 108 (81.8%) bolesnika s papilarnim karcinomom, 13 (9.8%) bolesnika s folikularnim karcinomom, 10 (7.6%) bolesnika s medularnim karcinomom i 1 (0.7%) bolesnik s medularno-folikularnim karcinomom štitnjače.

U drugom su razdoblju (2000. do 2004. godine), nakon uvođenja jodne profilakse s 25 mg KI/kg kuhinjske soli, liječena 334 novooboljela od karcinoma štitnjače, od kojih 288 (86.2%) bolesnika s papilarnim karcinomom, 19 (5.7%) bolesnika s folikularnim karcinomom, 14 (4.2%) bolesnika s medularnim karcinomom, 4 (1.1%) bolesnika s medularno-folikularnim karcinomom, 5 (1.5%) bolesnika s anaplastičnim karcinomom štitnjače, 2 (0.6%) bolesnika s inzularnim karcinomom štitnjače, 1 (0.3%) bolesnik sa slabo diferenciranim karcinomom štitnjače i 1 (0.3%) bolesnik s fibrosarkomom štitnjače.

1.1. Omjer papilarni - folikularni karcinomi štitnjače

Odredili smo omjer incidencije papilarnih i folikularnih karcinoma štitnjače u razdoblju s umjerenim nedostatkom joda (1988 - 1992. godina) i dostatnim unosom joda (2000 - 2004. godina) na temelju prethodno prikazanih podataka iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb. Uočen je porast omjera papilarni - folikularni karcinom štitnjače s 8.3 u razdoblju umjerenog nedostatka joda (1988 - 1992 godina) na 15.2. u razdoblju dostatnog unosa joda (2000 - 2004. godina), ali ne statistički značajan ($p=0.107$) (Grafikon 3).



Grafikon 3. Omjer incidencije papilarni - folikularni karcinomi štitnjače u razdoblju s umjerenim nedostatkom joda (1988 - 1992. godina) i dostatnim unosom joda (2000 - 2004. godina). Podaci su iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB “Sestre milosrdnice”, Zagreb.

2. Omjer žene – muškarci i dob novooboljelih od karcinoma štitnjače

U Tablici 2. prikazan je omjer žene - muškarci i medijan dobi novooboljelih od karcinoma štitnjače liječenih u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» Zagreb u razdoblju 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine.

U prvom je razdoblju (1988. do 1992. godine) omjer žene - muškarci iznosio 3.7 za papilarne, 3.3 za folikularne 1.2 za medularne, a 3.3 za sve karcinome štitnjače.

U drugom je razdoblju (2000. do 2004. godine) omjer žene - muškarci iznosio 4.9 za papilarne, 2.2 za folikularne, 5.0 za medularne karcinome, 1.5 za anaplastične i 4.5 za sve karcinome štitnjače.

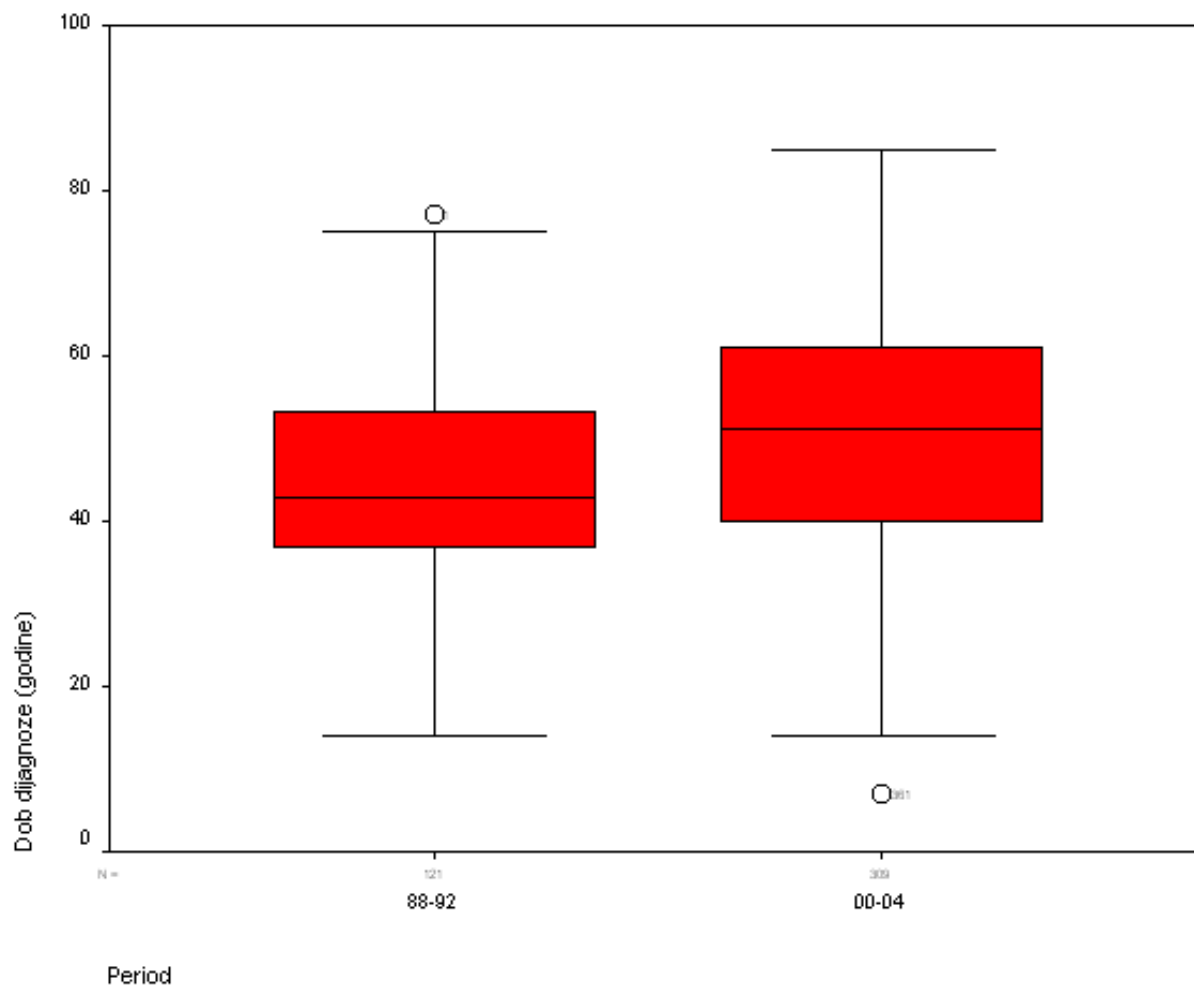
Tablica 2. Omjer žene - muškarci i medijan dobi novooboljelih od karcinoma štitnjače u razdoblju 1988 - 1992. i 2000 - 2004. (ž-žene, m-muškarci). Podaci iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» Zagreb.

	1988 – 1992. god.		2000 - 2004. god.	
	Omjer ž/m	Medijan dobi	Omjer ž/m	Medijan dobi
Papilarni karcinom	3.7	41*	4.9	51*
Folikularni karcinom	3.3	49	2.2	46
Medularni karcinom	1.2	39	5.0	64
Anaplastični karcinom	/	/	1.5	70
Ukupno karcinomi štitnjače	3.3	43*	4.5	52*

*p < 0.001

Medijan dobi novoboljelih iznosio je u prvom razdoblju (1988 - 1992. godina) za papilarne karcinome štitnjače 41 godinu, folikularne karcinome 49 godina, medularne karcinome 39 godina, a 43 godine za sve karcinome štitnjače, a u drugom razdoblju (2000 - 2004. godina) za papilarne karcinome štitnjače 51 godinu, folikularne karcinome 46 godina, medularne karcinome 65 godina, za anaplastične karcinome 70 godina, a za sve karcinome štitnjače 52 godine.

Na Grafikonu 4 statistički je prikazana raspodjela dobi novooboljelih od diferenciranog karcinoma štitnjače liječenih u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», Zagreb, u periodu 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine (p<0,001).



Grafikon 4. Raspodjela po dobi novooboljelih od diferenciranog karcinoma štitnjače liječenih u periodu 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine. Podaci iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.

Usporedbom razdoblja prije i nakon uvođenja Novoga zakona utvrđen je porast omjera žene-muškarci u razdoblju dostatnog unosa joda kod papilarnih karcinoma štitnjače s 3.7 na 4.9 ($p=0,325$) te pad omjera žene-muškarci s 3.3 na 2.2 kod folikularnih karcinoma štitnjače ($p=0,704$). Također je utvrđen statistički značajan porast medijana dobi novooboljelih od papilarnog karcinoma štitnjače s 41 na 51 godinu ($p<0,001$) što se odražava i na sve karcinome štitnjače porastom medijana dobi s 43 godine na 52 godine ($p <0,001$).

3. Veličina novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače

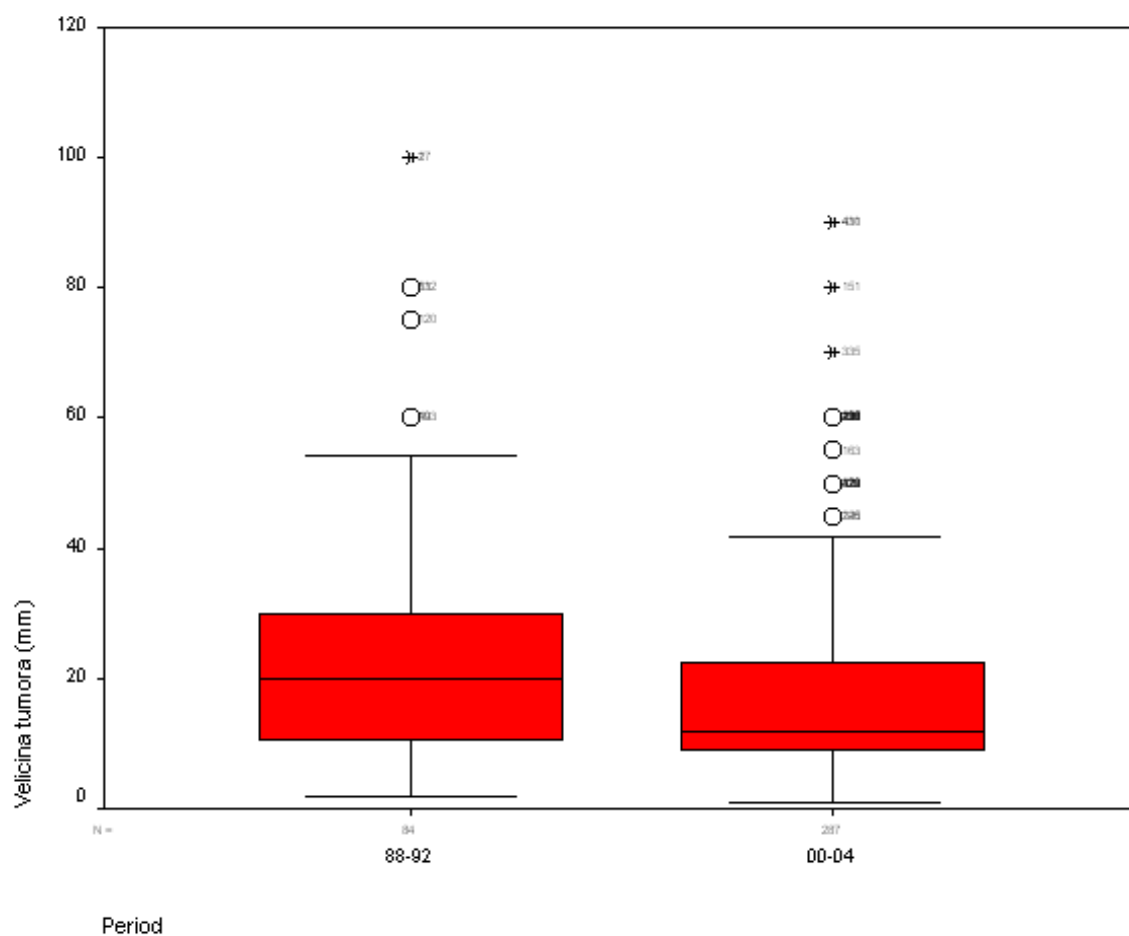
Odredili smo veličinu novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače u razdoblju umjerenog nedostatka joda (1988 - 1992. godina) i razdoblju dostatnog unosa joda (2000 - 2004. godina). Dobiveni podaci prikazani su u Tablici 3, a slikovno na Grafikonu 5.

Tablica 3. Veličina novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače u razdoblju 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine

	1988 - 1992. god.	2000 - 2004. god.
Medijan (mm)	20*	12*
Interkvartilni raspon (mm)	19	14
Min (mm)	2	1
Max (mm)	100	90

* $p < 0.001$

Medijan veličine novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače smanjio se s 20 mm u razdoblju 1988 - 1992. godine na 12 mm u razdoblju 2000 - 2004. godine, što je statistički značajno (* $p < 0.001$).



Grafikon 5. Veličina novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače u razdoblju 1988 - 1992. godine i 2000 - 2004. godine. Podaci iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB "Sestre milosrdnice", Zagreb.

4. Proširenost diferenciranog karcinoma štitnjače u novooboljelih

Odredili smo proširenost diferenciranog karcinoma štitnjače u novooboljelih liječenih u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice» Zagreb u razdoblju umjerenog nedostatka joda (1988 - 1992. godine) i dostatnog unosa joda (2000 - 2004. godine). Korišten je TNM sustav UICC iz 2002 godine Dobiveni podaci prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Proširenost novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače prema TNM-u u razdoblju 1988 - 1992. god. i 2000 - 2004. god.

	1988 - 1992. god.				2000 - 2004. god.			
TNM	N0M0	N1M0	N0M1	N1M1	N0M0	N1M0	N0M1	N1M1
T1	30	12	0	2	161	38	2	2
T2	17	7	0	0	34	9	0	2
T3	10	10	2	4	23	13	2	4
T4	0	1	0	2	1	1	0	4
Tx	14	6	0	2	0	4	2	0
ukupno	71	36	2	10	219	65	6	12

Na temelju podataka iz Tablice 4, prikazan je u Tablici 5 broj i udio svih T1, T2, T3, T4 i Tx tumora u oba razdoblja.

Tablica 5. Proširenost novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače s obzirom na udio svih T1, T2, T3, T4 i Tx tumora u razdoblju 1988 - 1992. god. i 2000 - 2004. god.

	1988 – 1992. god.		2000 – 2004. god.	
	N	%	N	%
T1	44	37.0	203	67.2
T2	24	20.2	45	14.9
T3	26	21.9	42	13.9
T4	3	2.5	6	2.0
Tx	22	18.5	6	2.0
Ukupno	119	100	302	100

$p < 0.001$

U Tablici 6 prikazan je udio svih bolesnika sa sekundarizmima u limfnim čvorovima vrata i bolesnika s udaljenim metastazama u oba razdoblja.

Tablica 6. Proširenost novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače s obzirom na udio svih bolesnika sa sekundarizmima u limfnim čvorovima vrata (N1) i bolesnika s udaljenim metastazama (M1) u razdoblju 1988 - 1992. god. i 2000 - 2004. god.

	1988 – 1992. god.		2000 – 2004. god.	
	N	%	N	%
N1	46	38.6	77	25.5
M1	12	10.1	18	6.0

Istraživanjem proširenosti diferenciranog karcinoma štitnjače u razdoblju prije (1988 - 1992. godina) i nakon uvođenja Novoga zakona utvrđeno je povećanje udjela T1

diferenciranih karcinoma štitnjače s 37.0 % na 67.2 %, uz smanjenje udjela T2, T3 i T4 tumora ($p<0.001$).

U razdoblju dostatnog unosa joda također je utvrđeno smanjenje udjela bolesnika s sekundarizimima u limfnim čvorovima vrata s 38.6% na 25.5%, i smanjenje udjela bolesnika s udaljenim metastazama s 10.1% na 6.0%.

4.1. Udio mikrokarcinoma štitnjače u razdoblju 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine

Istražili smo udio mikrokarcinoma štitnjače u oba razdoblja u skupini bolesnika s poznatom veličinom tumora. Mikrokarcinomi štitnjače su prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije karcinomi štitnjače promjera jednakog ili manjeg od 10 mm. Dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 7.

U razdoblju 1988 - 1992. godine utvrđena su 22 (22.2%) mikrokarcinoma štitnjače od kojih 21 papilarni i 1 folikularni mikrokarcinom, a u razdoblju 2000 - 2004. godine 133 (44.9%) mikrokarcinoma štitnjače, od kojih su svi bili papilarni mikrokarcinomi ($p<0.001$).

Tablica 7. Udio mikrokarcinoma štitnjače u razdoblju 1988 - 1992. godine i 2000 - 2004. godine. Podaci iz Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», Zagreb.

	1988 - 1992. god.		2000 - 2004. god.	
mikrokarcinom	N	%	N	%
papilarni	21	21.2	133	44.9
folikularni	1	1.0	0	0.0
ukupno	22	22.2	133	44.9

5. Incidencija i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj

Istražili smo incidenciju i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u razdoblju 1968 - 2004. godine na temelju podataka iz Hrvatskog registra za rak. Posebno su analizirana i uspoređena promatrana razdoblja 1988 - 1992. godine i 2000 - 2004. godine.

Tijekom posljednjih desetljeća incidencija karcinoma štitnjače u Hrvatskoj višestruko je porasla u oba spola, osobito u žena, dok je smrtnost od karcinoma štitnjače ostala na niskim razinama.

5.1. Dobno standardizirane stope incidencije karcinoma štitnjače

Prema podacima prikupljenim iz Hrvatskog registra za rak, dobno standardizirana stopa incidencije karcinoma štitnjače u odnosu na svjetsko stanovništvo (engl. age-standardized rate – world, kratica ASR-world) iznosila je u žena 1.1 na 100.000, a u muškaraca 0.8 na 100.000. Prilikom analize podataka iz 2004. godine, pronađena je dobno standardizirana stopa incidencije karcinoma štitnjače 9.4 na 100.000 u žena, a 2.9 na 100.000 u muškaraca (Tablica 8).

Tablica 8. Dobno standardizirana stopa incidencije karcinoma štitnjače u Hrvatskoj na 100.000 stanovnika 1968. i 2004. godine (ASR-world).

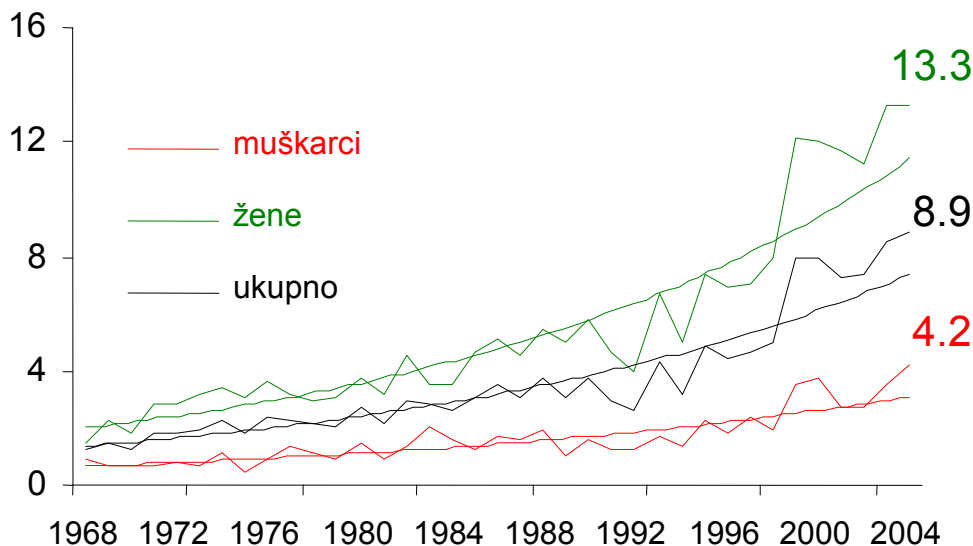
godina	žene	muškarci
1968	1.1	0.8
2004	9.4	2.9

Navedeni podaci pokazuju da je dobno standardizirana stopa incidencije karcinoma štitnjače u Hrvatskoj porasla u razdoblju od 1968. do 2004. godine 8.6 puta u žena (1.1:9.4) i 3.6 puta u muškaraca (0.8:2.9). Omjer žene-muškarci iznosio je 1968. godine 1.35, a 2004. godine 3.24.

5.2. Grube stope incidencije karcinoma štitnjače

U razdoblju od 1968. do 2004. godine zabilježen je višestruki porast grubih stopa incidencije karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u oba spola, osobito u žena, a u 2004. godini iznosila je 13.3/100.000 u žena, 4.2/100.000 u muškaraca, ukupno 8.9/100.000 stanovnika.

Grube stope incidencije karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u razdoblju od 1968. do 2004. godine uz analizu trenda prikazane su na Grafikonu 6. U žena krivulja trenda poprima eksponencijalan oblik.

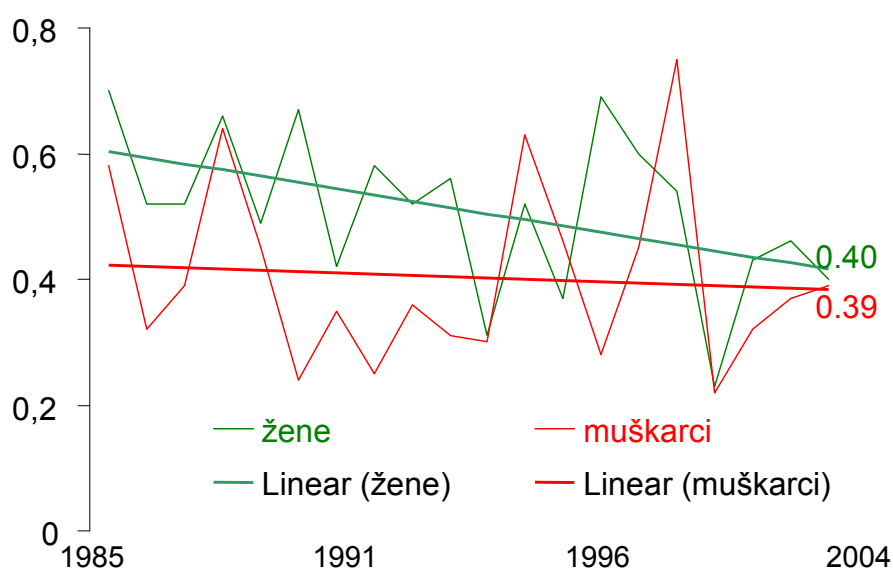


Grafikon 6. Incidencija karcinoma štitnjače u Hrvatskoj od 1968. do 2004. godine, grube stope na 100.000 stanovnika. Podaci iz Hrvatskog registra za rak.

5.3. Smrtnost od karcinoma štitnjače

Smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj ostala je u razdoblju od 1985. do 2004. godine na niskoj razini u u oba spola uz blagi silazni trend u posljednjih 20 godina u žena, a u 2004. je iznosila 0.4/100.000 u žena i 0.39/100.000 u muškaraca (ASR-world).

Hrvatska se svrstava među zemlje s visokom incidencijom i niskom smrtnošću od karcinoma štitnjače poput npr. susjedne Italije, Francuske, Finske, SAD-a i Australije.



Grafikon 7. Smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj od 1985. do 2004. godine, dobno standardizirane stope na 100.000 stanovnika (ARS-world), izvor podataka: [www. dep. iarc.fr](http://www.dep.iarc.fr)

5.4. Incidencija i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u odnosu na promijenjen unos joda

Da bi odredili moguću povezanost promjene unosa joda i incidencije i smrtnosti od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj, uspoređena su dva razdoblja, jedno prije i drugo nakon uvođenja Novoga zakona u Hrvatskoj.

5.4.1. Incidencija karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u odnosu na promijenjen unos joda

Na Grafikonu 8. prikazana je prosječna incidencija karcinoma štitnjače u Hrvatskoj raspodijeljena prema spolu (ASR-world).

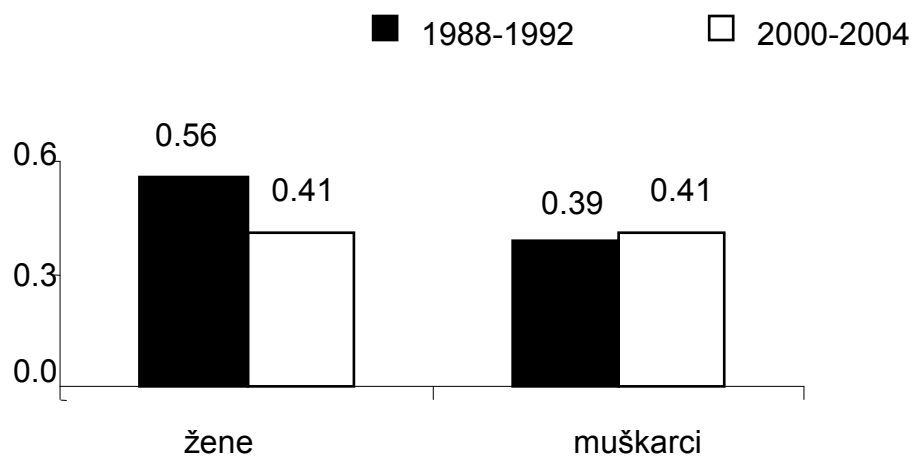


Grafikon 8. Prosječna incidencija karcinoma štitnjače u žena i muškaraca u Hrvatskoj u periodu 1988 - 1992. i 2000 - 2004. godine, dobno standardizirane stope na 100.000 stanovnika (ASR-world). Podaci iz Hrvatskog registra za rak.

U promatranom razdoblju u žena je došlo do porasta incidencije karcinoma štitnjače s 3.7 na 9.2/100.000, a u muškaraca s 1.1. na 2.4/100.000. Dakle, u žena se bilježi porast incidencije karcinoma štitnjače od 2.48, a u muškaraca 2.18 puta.

5.4.2. Smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u odnosu na promijenjen unos joda

Iz Registra za rak su analizirani i podaci o smrtnosti od karcinoma štitnjače u periodu od 1988. do 1992. i od 2000. do 2004. godine (ARS-world). Iz grafikona 9 vidljivo je da je smrtnost od karcinoma štitnjače niska. U žena je u dva promatrana perioda smrtnost od karcinoma štitnjaču u Hrvatskoj u padu unatoč porastu broja novootkrivenih slučajeva, dok se u muškaraca smrtnost od karcinoma štitnjače nije bitno mijenjala.



Grafikon 9. Prosječna smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u razdoblju 1988 - 1992. i 2000 - 2004. Godine, dobno standardizirane stope na 100.000 stanovnika (ASR-world). Podaci iz Hrvatskog registra za rak.

VI RASPRAVA

Unatoč napretku znanosti, osobito područja koje se bavi molekularnom biologijom tumora, patogeneza karcinoma štitnjače još nije posve jasna. Jedini sigurno dokazani etiološki čimbenik nastanka karcinoma štitnjače je ionizirajuće zračenje (4,12). Međutim, za poticaj rasta karcinoma štitnjače vjerojatno su odgovorni i drugi čimbenici poput lučenja TSH (19). Uloga joda u patogenezi karcinoma štitnjače nije dovoljno razjašnjena, predmet je rasprava i mnogih oprečnih stavova (46).

Elegantno provedeni pokusi na životinjskim modelima su još prije pedesetak godina pokazali da u uvjetima nedostatnog unosa joda dolazi do razvoja guše i karcinoma štitnjače (47,48). Inducirani karcinomi bili su papilarnog i folikularnog tipa. Zabilježeni su kromosomski poremećaji u tireocitima (49), a u novijim istraživanjima aktivacija antioksidativnih gena s posljedičnim oštećenjem DNA u štitnjači štakora i miševa (51).

Nastanak tumora štitnjače u eksperimentalnih životinja pripisivao se poremećaju negativne povratne sprege. Nedostatan unos joda uzrokovao je kompenzatorno povećanje lučenja TSH uz nastanak guše, potom razvoj folikularne hiperplazije, čvorova i adenoma. Nakon toga se prema pretpostavkama istraživača razvijala maligna promjena. U miševa i štakora dokazano je da uslijed nedostatnog unosa joda dolazi do pojačane ekspresije gena za antioksidativne enzime superoksid dismutazu 3, glutation peroksidazu 4, te peroksiredoksine 3 i 5. U DNK tireocita utvrđena je značajno veća količina uracila u životinja s nedostatnim unosom joda u odnosu na kontrolnu skupinu. To ukazuje na mogućnost da manjak joda uzrokuje oksidativni stres i modifikacije DNK (51). U štakora izloženih kemijskom mutagenu utvrđena je povećana učestalost benignih i malignih tumora štitnjače ako su istovremeno bili izloženi dijeti sa znatno smanjenim unosom joda (50). Time je jod neophodan zaštitni

čimbenik u sprječavanju maligne promjene, prvenstveno tumora štitnjače, ali i drugih karcinoma.

Pretpostavljeno je da sličan, gore opisani mehanizam nastanka tumora štitnjače postoji i u čovjeka. Prolongirana sekrecija TSH pretpostavljena je kao glavni pokretač razvoja karcinoma štitnjače, endemska guša kao rizični čimbenik, a najbolja preventivna mjera jodiraje soli. Te pretpostavke temeljile su se na više argumenata (52). U to vrijeme postojao je duboki dojam istraživača da se u područjima s endemskom gušom češće javljaju karcinomi štitnjače. Još je 1928. godine patolog Wegelin u nalazima dobivenim autopsijom uočio da se karcinom štitnjače javlja 10 puta češće u Bernu u Švicarskoj nego u Berlinu u Njemačkoj. Bilo je to važno otkriće jer je Bern tada bio područje s nedostatnim unosom joda uz visoku prevalenciju endemske gušavosti. Datan prilog pretpostavci za etiološkom povezanošću nedostatnog unosa joda i povećane pojavnosti karcinoma štitnjače daje podatak da je u patohistološkim uzorcima nakon tireoidektomije zbog nodularne guše utvrđeno 5-25% karcinoma štitnjače. Napokon, u Švicarskoj je zabilježen koincidentni pad prevalencije guše i karcinoma štitnjače kao rezultat uvođenja jodne profilakse 1923. godine (52).

Brojna epidemiološka istraživanja su uspoređivala incidenciju i rizik za razvoj karcinoma štitnjače u područjima s manjkom joda i područjima s dostatnim unosom joda. Primjerice, Belfiore i sur. su 1987. godine usporedili dva područja na Siciliji s različitim unosom joda (53). U području s nedostatnim unosom joda utvrđena je veća prevalencija čvorova štitnjače kao i veća prevalencija nefunkcionalnih čvorova. Utvrđen je veći rizik za razvoj karcinoma štitnjače kod nefunkcionalnih čvorova u području s dostatnim unosom joda, ali je u području s nedostatnim unosom joda procijenjena nešto veća ukupna prevalencija karcinoma štitnjače (53). Isti autori su usporedili učestalost karcinoma štitnjače u bolesnika s nefunkcionalnim čvorovima obzirom na unos joda, dob, spol i multinodularnost (54). Učestalost karcinoma štitnjače u bolesnika s nefunkcionalnim čvorom iz područja s

nedostatnim unosom joda iznosila je 2,7%, a u području s dostatnim unosom joda 5,3%, što je dvostruko više. Učestalost karcinoma štitnjače bila je statistički značajno niža u žena s nefunkcionalnim čvorovima (4,2%) u odnosu na muškarce (8,2%) (54).

Epidemiološka istraživanja provedena u Švedskoj pokazala su povezanost boravka dužeg od 20 godina u području endemske guše i razvoja diferenciranog karcinoma štitnjače, osobito folikularnog karcinoma štitnjače u bolesnika starijih od 50 godina (55). Opsežna analiza 12 kontroliranih istraživanja iz područja SAD-a, Azije i Europe koju je provela Silvia Franceschi i suradnici pokazala je da je nakon izlaganja radioaktivnom zračenju u djetinjstvu drugi najjači rizični čimbenik za razvoj karcinoma štitnjače guša, a osobito benigni čvorovi štitnjače/adenomi (38).

Pojedine epidemiološke studije uspoređivale su incidenciju karcinoma štitnjače prije i nakon uvođenja jodne profilakse. Većina zaključaka temeljila se na rezultatima retrospektivnih istraživanja ili na podacima nacionalnih registara za rak. Godine 1974. (60) i 1988. (61) došlo je do promjene patohistoloških kriterija koji su značajno utjecali na smanjenje broja folikularnih karcinoma štitnjače. Pretpostavlja se da su trećina folikularnih karcinoma štitnjače dijagnosticiranih prije 1974. godine zapravo papilarni karcinomi (61). Postoje razlike i u uključivanju okultnih tumora u istraživanja (46). Svi navedeni čimbenici otežavaju usporedbu različitih studija i interpretaciju rezultata. S druge strane dugoročne prospektivne studije s velikim brojem ispitanika nisu rađene.

Hrvatska je u prošlosti bila područje visoke prevalencije gušavosti uz pojavu kretinizma. Socioekonomske posljedice nedostatnog unosa joda bile su neprocjenjive. Zabilježen je čitav niz razvojnih poremećaja uzrokovanih nedostatnim unosom joda. Prvi zakon o obveznom jodiranju soli s 10 mg KI po Kg soli uveden je 1953 godine u bivšoj Jugoslaviji, da bi 10 godina nakon njegova uvođenja bilo zabilježeno trostruko smanjenje prevalencije gušavosti uz nestanak kretinizma. Zbog postojanja umjerenog nedostatka joda u

Hrvatskoj je 1996. godine povećana količina joda po kg soli na 25 mg i s tom mjerom je danas postignut dostatan unos joda. Medijani izlučivanja joda urinom i ultrazvučno izmjereni volumeni štitnjače u školske djece iz sve četiri glavne zemljopisne regije Hrvatske bili su u 2002. godini u granicama normale prema referentnim vrijednostima ICCIDD.

Prema našim podacima, u razdoblju nakon uvođenja novoga zakona s 25 mg KI po kg soli u Hrvatskoj je zabilježena 2.5 puta veća incidencija karcinoma štitnjače u žena i 2.2 puta veća incidencija karcinoma štitnjače u muškaraca u odnosu na razdoblje umjerenog nedostatka joda. U Austriji je nakon povećanja jodne profilakse 1990. godine s 10 na 20 mg KI/kg soli zabilježen porast incidencije karcinoma štitnjače (56,57). Međutim, sličan porast uslijedio je i u zemljama s nepromijenjenim unosom joda poput SAD-a (8), Francuske (7), Škotske (6) i Švicarske (9).

Nasuprot prethodno navedenim rezultatima, u Tasmaniji je nakon pada unosa joda došlo do četverostrukog porasta incidencije karcinoma štitnjače (59).

Navedeni rezultati epidemioloških istraživanja nude oprečne zaključke, pa se danas općenito smatra da pojavnost karcinoma štitnjače nije uvjetovana unosom joda (46,147). Teški nedostatak joda uz razvojne i funkcijske poremećaje u čovjeka vjerojatno uzrokuje i veću pojavnost karcinoma štitnjače, kako je pretpostavljeno u životinjskim modelima (47-51), a primijetio je i Wegelin prije 90 godina na primjeru Švicarske.

U mnogim zemljama usporedo s uvođenjem jodne profilakse uvedene su i nove dijagnostičke metode u otkrivanju karcinoma štitnjače.

Posljednjih desetljeća zabilježen je višestruki porast incidencije karcinoma štitnjače širom svijeta (2,6-11). Karcinom štitnjače je u SAD-u na prvom mjestu u žena s obzirom na porast incidencije u odnosu na sve druge maligne tumore, a u općoj populaciji je po porastu incidencije na drugom mjestu (4). Međutim smrtnost od karcinoma štitnjače ostala je u mnogim zemljama na niskim razinama ili čak pada (2).

Glavni pretpostavljeni uzrok porasta incidencije karcinoma štitnjače u svijetu pripisuje se poboljšanoj dijagnostici odnosno evoluciji u kliničkoj praksi, a tome je osobito pridonijelo uvođenje ultrazvula i citološke punkcije početkom 80-tih godina prošlog stoljeća. Širokom uvođenjem ultrazvuka i citološke punkcije osobito je porasla incidencija papilarnih mikrokarcinoma štitnjače (148). Više autopsijskih studija je pokazalo da 5-35% bolesnika koji umru od bolesti koje nisu povezane sa štitnjačom kao slučajan nalaz na autopsiji imaju papilarni mikrokarcinom štitnjače (13-15,149-152). Papilarni mikrokarcinomi štitnjače obuhvaćaju danas u mnogim Klinikama čak 40-45% (153) svih dijagnosticiranih papilarnih karcinoma, a većinom se otkriju ultrazvukom i ciljanom citološkom punkcijom (153,154). Prijašnje poimanje okultne, sporadične prirode ovih karcinoma danas je neprihvatljivo.

Trend višestrukog porasta incidencije karcinoma štitnjače, ali bez porasta smrtnosti bilježi se i u Hrvatskoj. Analizom podataka Hrvatskog registra za rak dobno standardizirana stopa incidencije karcinoma štitnjače porasla je u Hrvatskoj u razdoblju 1968 - 2004. godine 8,6 puta u žena i 3,6 puta u muškaraca, a u 2004. godini iznosila je 9.4/100.000 u žena i 2.9/100.000 u muškaraca.

Međutim smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u analiziranom razdoblju 1985 - 2004. ostala je na niskoj razini u žena i muškaraca, a u žena je zabilježen i trend pada smrtnosti. U 2004. godini smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj iznosila je 0.4/100.000 u oba spola.

U razdoblju nakon uvođenja novoga zakona o obveznom jodiranju soli 1996 godine zabilježen je pad smrtnosti u žena u odnosu na razdoblje umjerenog nedostatka joda, dok se smrtnost u muškaraca nije bitno mijenjala.

Svi navedeni podaci upućuju na neosporan utjecaj poboljšane dijagnostike na pojavnost karcinoma štitnjače u Hrvatskoj, a ne na utjecaj povećanog unosa joda odnosno novoga zakona.

Širokim uvođenjem ultrazvuka i citološke punkcije otkrivaju se u našim Klinikama sve manji tumori štitnjače. Prema našim podacima utvrđeno je u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» statistički značajno smanjenje veličine novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače od 20 mm u razdoblju 1988 - 1992. godine na 12 mm u razdoblju 2000 - 2004. godine, uz porast udjela mikrokarcinoma na čak 45%, za razliku od 22.2% u razdoblju umjerenog nedostatka joda, što je dvostruko više ($p < 0.001$). Nešto više od dvostruki porast incidencije karcinoma štitnjače u Hrvatskoj praćen je prema podacima Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» Zagreb, dvostrukim porastom udjela mikrokarcinoma u razdoblju nakon uvođenja novoga zakona (2000 - 2004. godine). Većina papilarnih karcinoma štitnjače ima dobru prognozu uz mali postotak udaljenih metastaza i vrlo nisku smrtnost, osobito ako su ograničeni na štitnjaču. U velikoj studiji koju je objavio Mazzaferi (117,128) utvrđena je linearna povezanost između veličine primarnog tumora i recidiva i smrtnosti od diferenciranog karcinoma štitnjače (papilarnog i folikularnog). Veći tumori češće imaju udaljene metastaze i češće recidiviraju pa je i specifična smrtnost veća (117,128). Osobito dobru prognozu imaju papilarni mikrokarcinomi štitnjače (125-127).

Istraživanjem proširenosti diferenciranog karcinoma štitnjače u razdoblju prije i nakon uvođenja novoga zakona utvrđeno je povećanje udjela T1 diferenciranih karcinoma štitnjače s 37.0 % na 67.2 %, uz smanjenje udjela T2, T3 i T4 tumora ($p < 0.001$), smanjenje udjela bolesnika sa sekundarizimima u limfnim čvorovima vrata s 38.6 % na 25.5 %, i smanjenje udjela bolesnika s udaljenim metastazama s 10.1% na 6.0%.

Prema navedenim podacima uočava se nakon uvođenja novoga zakona jasan pomak ka manje uznapredovalim stadijima diferenciranog karcinoma štitnjače koji imaju bolju prognozu. Bacher-Stier i suradnici (56) utvrdili su također pomak ka manje uznapredovalim stadijima tumora i pad smrtnosti od karcinoma štitnjače u Austriji nakon povećanja jodne

profilakse 1990. godine. Međutim druga skupina autora iz Austrije (57) dobila je kontroverzne podatke koji upućuju na porast udjela tumora s prodorom kapsule štitnjače što je u suprotnosti s našim podacima. U istom istraživanju udio T1 tumora se nije značajno promijenio (57).

Okosnicu liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače čini totalna tireoidektomija s ili bez disekcije limfnih čvorova vrata, potom liječenje jodom-131 i supresijsko liječenje L-tiroksinom. Terapijski pristup nije se bitno mijenjao desetljećima. Obzirom na značajan porast incidencije karcinoma štitnjače, osobito papilarnih mikrokarcinoma štitnjače koji su općenito dobre prognoze, prema smjernicama Američkog (155), Europskog (156) i Hrvatskog (157) društva za štitnjaču ovi karcinomi danas ne zahtijevaju postoperacijsko ablacijsko liječenje jodom-131.

Postoji jasna uzročno-posljedična veza između unosa joda i patohistološkog tipa tumora (18,40,46,56,57,147). Folikularni i anaplastični karcinomi javljaju se češće u područjima s nedostatnim unosom joda dok su papilarni karcinomi štitnjače češći u područjima s dostatnim unosom joda. U mnogim zemljama uvođenje jodne profilakse dovelo je do smanjenja broja anaplastičnih i folikularnih karcinoma štitnjače, dok se broj papilarnih karcinoma štitnjače povećao, rezultirajući povećanjem omjera papilarni-folikularni karcinomi. Primjeri takvih zemalja su Austrija (50,51,58), Argentina (59,60), Australija (52,53) i Švedska (10). Taj učinak povećanja unosa joda na patohistološka obilježja karcinoma štitnjače naziva se «papilarizacija» (10,53,55). Istodobno s pojavom «papilarizacije» uočen je pomak ka manje uznapredovalim stadijima tumora, smanjenje veličine tumora (58) što je uz smanjenje anaplastičnih i folikularnih karcinoma štitnjače sveukupno rezultiralo u poboljšanoj prognozi bolesnika (56,58).

U dva uspoređena razdoblja, pri čemu je prvo od 1988. do 1992. godine (petogodišnji period prije uvođenja novog zakona o obveznom jodiranju kuhinjske soli u Hrvatskoj 1996.

godine), a drugo od 2000. do 2004. godine (petogodišnji period nakon uvođenja novog zakona o obveznom jodiranju kuhinjske soli u Hrvatskoj 1996. godine), u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» su zabilježena 132, odnosno 334 novooboljela od karcinoma štitnjače. Udio papilarnih karcinoma štitnjače porastao je s 81.2% na 86.2%, dok se udio folikularnih karcinoma štitnjače smanjio s 9.8% na 6.7%. Zabilježen je porast omjera papilarni-folikularni karcinom štitnjače s 8.3 na 15.2, međutim taj porast nije bio statistički značajan ($p=0,107$). Svi navedeni podaci ukazuju na «papilarizaciju» karcinoma štitnjače. U odnosu na druga istraživanja omjer papilarni-folikularni karcinom štitnjače je znatno veći, a to se može objasniti činjenicom da je u Hrvatskoj jodna profilaksa s 10 mg KI po kg soli uvedena davne 1953. godine. Dramatične promjene značajnog smanjenja gušavosti i nestanka kretinizma dogodile su se u Hrvatskoj 60-tih godina prošloga stoljeća. Tada je vjerojatno uslijedilo i značajno smanjenje udjela folikularnih i anaplastičnih karcinoma štitnjače. Anaplastični karcinomi štitnjače pojavljuju se danas izrazito rijetko, a promatrana razdoblja bila su vremenski kratka za usporedbu. U razdoblju 1988 - 1992. u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» nije liječen nijedan bolesnik s anaplastičnim karcinomom štitnjače, a u razdoblju 2000 - 2004. liječeno je 5 bolesnika. To je vjerojatno posljedica češćeg upućivanja ovih bolesnika na liječenje u Kliniku za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» jer je od 1999. godine Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za bolesti štitnjače. Osim nuklearne medicine koja zbrinjava većinu bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače u Klinici se liječi i većina bolesnika s medularnim, slabije diferenciranim i anaplastičnim karcinomom štitnjače jer naša Klinika omogućava specifično onkološko liječenje ovih bolesnika. Godišnje je u našoj Instituciji liječen prosječno jedan bolesnik s anaplastičnim karcinomom štitnjače, a udio ovih karcinoma ostao je 1,5%.

Zbog utjecaja poboljšane dijagnostike promijenila su se i karakteristična epidemiološka obilježja karcinoma štitnjače. Omjer žene-muškarci porastao je u najčešće dijagnosticiranih papilarnih karcinoma štitnjače s 3.7 u razdoblju 1988 - 1992. godine na 4.9 u razdoblju 2000 - 2004. godine. Zabilježen je također pomak dobi dijagnoze papilarnog karcinoma štitnjače s 41 na 51 godinu. Najčešći bolesnici su danas žene u dobi 50 godina. Može se pretpostaviti da su one najčešće sklone «većoj brizi o zdravlju», a time se podvrgavaju čestim pretragama. Papilarni karcinom se u njih često slučajno otkrije ultrazvučnim pregledom štitnjače i ciljanom citološkom punkcijom malih nepalpabilnih čvorova.

Hrvatska se danas svrstava među zemlje s visokom incidencijom i niskom smrtnošću od karcinoma štitnjače poput npr. susjedne Italije, Francuske, Finske, SAD-a i Australije. Ta visoka incidencija karcinoma štitnjače ne može se pripisati povećanom unosu joda, niti je posljedica izlaganja ionizirajućem zračenju. Poboljšana dijagnostika karcinoma štitnjače jedan je od pretpostavljenih uzroka porasta incidencije karcinoma štitnjače u svijetu. Tome govori u prilog i pad smrtnosti od karcinoma štitnjače, osobito u žena, što je utvrđeno i u Hrvatskoj.

Drugi etiološki čimbenici koji mogu potaknuti rast karcinoma štitnjače za sada su nepoznati ili nedovoljno razjašnjeni. Na Islandu i Havajima osobito je visoka incidencija karcinoma štitnjače, a pripisivala se povećanom unosu joda, no danas se općenito smatra da je ona posljedica prirodne radijacije vulkanskih stijena koje su u geološkom sastavu tih otočja (46).

U novije vrijeme se sve više skreće pažnja na mogućnost da bi jod, osim kod štitnjače, mogao imati ulogu u i razvoju karcinoma drugih organa. Prve sumnje u povezanost joda s karcinomom dojke su se javile zbog pronalaska povezanosti autoimunih bolesti štitnjače i karcinoma dojke (158). Kasnije je u tkivu dojke pronađen kotransporter natrij-jodida (159-163). To je pokrenulo čitav niz istraživanja o povezanosti izloženosti jodu i s karcinomom

dojke i/ili benignim promjenama u tkivu dojke. Japan je jedna od zemalja s najnižom incidencijom karcinoma dojke (164). Istovremeno je to zemlja s s možda najvećim unosom joda na svijetu s obzirom na način prehrane koji je rasprostranjen među općom populacijom. Nije dokazano da povećan unos joda uzrokuje smanjenje incidencije karcinoma dojke u žena, ali u eksperimentalnom modelu Sprague-Dawley štakora anorganski jod suprimira razvoj tumora dojke (165).

VII ZAKLJUČCI

Iz prikazanih istraživanja zaključili smo slijedeće:

1. U Hrvatskoj je u razdoblju 1968 - 2004. zabilježen višestruki porast incidencije karcinoma štitnjače u žena i muškaraca. U razdoblju dostatnog unosa joda utvrđeno je povećanje incidencije karcinoma štitnjače 2.5 puta u žena i 2.2 puta u muškaraca u odnosu na razdoblje umjerenog nedostatka joda.
2. Porast incidencije karcinoma štitnjače u Hrvatskoj nije bio praćen porastom smrtnosti, već je smrtnost ostala na niskoj razini u žena i muškaraca, a u žena je zabilježen i trend pada smrtnosti. U razdoblju dostatnog unosa joda utvrđen je pad smrtnosti od karcinoma štitnjače u žena u odnosu na razdoblje umjerenog nedostatka joda, dok je smrtnost u muškaraca ostala nepromijenjena.
3. U razdoblju dostatnog unosa joda utvrđena je «papilarizacija» karcinoma štitnjače u Hrvatskoj koja se očitovala porastom broja papilarnih karcinoma štitnjače i porastom omjera papilarni-folikularni karcinom štitnjače.
4. Omjer žene-muškarci porastao je u razdoblju dostatnog unosa joda kod papilarnih karcinoma štitnjače i ukupno kod karcinoma štitnjače u odnosu na razdoblje umjerenog nedostatka joda. Također je utvrđen porast medijana dobi u novooboljelih s 43 na 52 godine.

5. Utvrđeno je značajno smanjenje veličine novootkrivenog diferenciranog karcinoma štitnjače s 20 mm u razdoblju umjerenog nedostatka joda na 12 mm u razdoblju dostatnog unosa joda.
6. Nakon uvođenja Novoga zakona utvrđen je pomak prema manje uznapredovalim stadijima bolesti, pad udjela T2, T3 i T4 tumora, pad udjela bolesnika s regionalnim i udaljenim metastazama, dok je istovremeno značajno porastao udio bolesnika s T1 tumorom, osobito bolesnika s papilarnim mikrokarcinomom štitnjače.
7. Hrvatska se svrstava među zemlje s visokom incidencijom i niskom smrtnošću od karcinoma štitnjače. Ta visoka incidencija karcinoma štitnjače ne može se pripisati povećanju unosa joda, niti je posljedica izlaganja ionizirajućam zračenju. Poboljšana dijagnostika karcinoma štitnjače jedan je od pretpostavljenih uzroka porasta incidncije karcinoma štitnjače u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj. Otkriva se sve više karcinoma štitnjače, osobito malih papilarnih karcinoma u ranijim stadijima bolesti koji imaju dobru prognozu i izrazito nisku smrtnost.

VIII LITERATURA

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, i dr. Cancer statistics, 2003, CA Cancer J Clin 2003;53:5-26.
2. Görges R. The changing epidemiology of thyroid cancer. U: Biersack H-J, Grunwald F, urednici. Thyroid Cancer. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. str. 3-27.
3. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. U Falk SA (urednik): Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy. Philadelphia, PA: Lippincott 1997. str. 502-3.
4. Schneider AB, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. Epidemiology and pathogenesis. U: Bravermann LE, Utiger RD, urednici. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: str. 889-906.
5. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Miscellaneous tumors of the thyroid. U: Bravermann LE, Utiger RD, urednici. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: str. 989-95.
6. Reynolds RM, Weirt J, Stockton DL, Brewster DH, Thekkepat C, Strachan S, Strachan MWJ. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. Clin Endocrinol 2005; 62: 156-62.
7. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard AV, Tretarre B, Buemi A, Arveux P, Esteve J. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997), Eur J Cancer 2002;38: 1762-8.

8. Mulla ZD, Margo CE. Primary malignancies of the thyroid: Epidemiologic analysis of the Florida Cancer data System Registry. *Annals of Epidemiology* 2000;10: 24-30.
9. Levi F, Franceschi S, Te VC, Negri E, La Vecchia C. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in the Swiss Canton of Vaud. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116: 639-47.
10. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine Supplementation in Sweden and Regional Trends in Thyroid Cancer Incidence by Histopathologic Type. *Int J Cancer* 1996; 65:13-9.
11. Liu S, Semenciew R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effect. *Br J Cancer* 2001; 85(9): 1335-9.
12. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. U: Falk SA (urednik): *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. Philadelphia, PA: Lippincott 1997; str. 531-4.
13. Martinez-Tello F, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult Carcinoma of the Thyroid. *Cancer* 1993; 12: 4022-9.
14. Harach RH, Franssila KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid-a normal finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56:531-8.
15. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent Carcinoma of the Thyroid in Austria: A Systematic Autopsy Study. *Endocrine Pathology* 2001;12: 23-31.
16. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodide rich area: A histopathological study. *Cancer* 1977; 39:215-22.
17. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawai. *Cancer* 1988; 1272-81.

18. Langsteger W, Költringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G, Lax S, Eber O. The Impact of Geographical, Clinical, Dietary and Radiation-induced Features in Epidemiology of Thyroid Cancer. *Eur J Cancer* 1993;29:1547-53.
19. Williams ED. TSH and thyroid cancer. *Horm Metab Res Suppl* 1990; 23:72-5.
20. Duffy BJ, Fitzgerald P. Thyroid cancer in childhood and adolescence: a report on twenty-eight cases. *Cancer* 1950; 10: 1018-32.
21. Ron E, Lubin JH, Shore RE, i dr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77.
22. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Chepurniy M, Demidchik Y, Gavrilin Y, Kenigsberg J, Kruk J, Schotola C, Shinkarev S, Tronko MD, Vavilov S. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chyrnobył accident. *J. Radiol. Prot.* 2006; 26: 51-67.
23. Williams D. Cancer after nuclear fallout:lesons from Chernobly accident. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:543-9.
24. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malahkova I, Shibata Y, Khrouch V, Drozdanovitch V, Maceika E, Zvonova I, Vlassov O, Bouville A, Goulko G, Hoshi M, Abrosimov A, Anoshko J, Astakhova L, Chekin S, Demidchik E, Galanti R, Ito M, Korobova E, Lushnikov E, Maksioutov M, Masyakin V, Nerovnia A, Parshin V, Parshkov E, Piliptsevich N, Pinchera A, Polyakov S, Shabeka N, Suonio E, Tenet V, Tsyb A, Yamashita S, Williams D. Risk of Thyroid Cancer After Exposure to ¹³¹I in Childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 724-32.
25. Farahati J, Demidchik EP, Biko J, i dr. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer* 2000; 88:1470-6.

26. Astakhova LN, Anspaugh LR, Beebe GW, i dr. Chernobyl related thyroid cancer in children of Belarus: a case control study. *Radiat Res* 1998;150: 349-56.
27. Jacob P, Kenigsberg Y, Goulko G, i dr. Thyroid cancer risk in Belarus after the Chernobyl accident: comparison with external exposures. *Radiat Environ Biophys* 2000; 39: 25-31.
28. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359:21.
29. Fagin JA. Molecular genetics of tumors of thyroid follicular cells. U: Bravermann LE, Utiger RD, urednici. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, 9th edition. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: str. 906-27.
30. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE i dr. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997;57: 1690-4.
31. Trovisco V, Vieira DCI, Soares P, i dr. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol* 2004; 202: 247-51.
32. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, i dr. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene* 2003;22:6455-7.
33. Nikiforov YE, Nikiforova MN, Gnepp DR, i dr. Prevalence of mutations of ras and p53 in benign and malignant thyroid tumors from children exposed to radiation after Chernobyl nuclear accident. *Oncogene* 1996; 13:687-93.
34. Gembicki M, Stozharov AN, Arinchin AN, Moschik KV, Petrenko S, Khmara IM, Baverstock KF. Iodine Deficiency in Belarusian Children as a Possible Factor Stimulating the Irradiation of the Thyroid Gland during the Chernobyl Catastrophe. *Environmental Health Perspectives* 1997;105 (Suppl 6): 1487-90.

35. Sali D, Cardis E, Sztanyik L, Auvinen A, Bairakova A, Dontas N, Grosche B, Kerekes A, Kusić Z, Kusoglu C, Lechpammer S i dr. Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. *Int. J. Cancer* 1996; 67:343-52.
36. United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiations (UNSCEAR), Report to the General Assembly. Annex J-Chernobyl. United Nations, New York; 2000.
37. Jukić T, Dabelić N, Prpić M, Salopek D, Znaor A, Kusić Z. Černobil nije uzrokovao porast karcinoma štitnjače u djece u Hrvatskoj. *Acta Clin Croat* 2007;46 (suppl 2): 118-9.
38. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. *Cancer Causes and Control* 1999;10: 583-95.
39. Memon A, Varghese A, Suresh A. Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait. *British Journal of Cancer* 2002; 86(11):1745-50.
40. Haselkorn T, Stewart SL, Horn-Ross PL. Why Are Thyroid Cancer Rates So High in Southeast Asian Women Living in the United States? The Bay Area Thyroid Cancer Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2003;12:144-50.
41. Nagano J, Mabuchi K, Yoshimoto Y, Hayashi Y, Tsuda N, Land C, Kodama K. A Case-control Study in Hiroshima and Nagasaki Examining Non-radiation Risk Factors for Thyroid Cancer. *J Epidemiol* 2007; 17:76-85.
42. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancer. *Am J Epidemiol* 1993; 138:10-28.

43. Negri E, Dal Maso L, Ron E, i dr. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999; 10:143-55.
44. Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary Thyroid Carcinoma. U: Bravermann LE, Utiger RD, urednici. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, 9th edition. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: str. 967-88.
45. Lote K, Andersen K, Nordal E, i dr. Familial occurence of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1980; 46:1291.
46. Feldt-Rasmussen U. Iodine and Cancer. *Thyroid* 2001; 5: 483-6.
47. Schaller RT, Stevenson JK. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Cancer* 1966;19:1063-80.
48. Fortner JG, George PA, Sternberg SS. Induced and spontaneous thyroid cancer in the Syrian (golden) hamster. *Endocrinology* 1960; 66:364-76.
49. Al-Saadi A. Precursor cytogenetic changes of transplantable thyroid carcinoma in iodine-deficient goiters. *Cancer Research* 1968; 28:739-45.
50. Kanno J, Onodera H, Furuta K, Maekawa A, Kasuga T, Hayashi Y. Tumor-promoting effects of both iodine deficiency and iodine excess in the rat thyroid. *Toxicol Pathol* 1992;20(2):226-35.
51. Maier J, van Steeg H, van Oostrom C, Paschke R, Weiss RE, Krohn K. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the gland of rats and mice. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773 (6) 990-9.
52. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. U: Falk SA (urednik): *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. Philadelphia, PA: Lippincott 1997. str. 525-6.

53. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The Frequency of Cold Thyroid Nodules and Thyroid Malignancies in Patients from an Iodine-Deficient Area. *Cancer* 1987; 60:3096-102.
54. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Millazo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93:363-9.
55. Galanti MR, Sparen P, Karlsson A, Grimelius L, Ekbom A. Is Residence in Areas of Endemic Goiter a Risk Factor for Thyroid Cancer? *Int. J. Cancer* 1995; 61:615-21.
56. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmner G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 1997; 7 (5):733-41.
57. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, Stronegger WJ, Lind P. Descriptive Epidemiology of Thyroid Carcinoma in Carinthia Austria:1984-2001, Histopathologic Features and Tumor Classification of 734 cases Under Elevated General Iodination of Table Salt Since 1990: Population-Based Age-Stratified Analysis on Thyroid Carcinoma Incidence. *Thyroid* 2004; 4: 277-86.
58. Burgess J. Temporal Trends for Thyroid Carcinoma in Australia: An Increasing Incidence of Papillary Thyroid Carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002; 2:141-9.
59. Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The Changing Incidence and Spectrum of Thyroid Carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a Transition from Iodine Sufficiency to Iodine Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 4:1513-7.

60. Hedinger C, Sobin LH. Histologic typing of thyroid tumours. In: International histologic classification of tumours II, WHO, Geneva 1974.
61. Hedinger C. Williams ED, Sobin LH. International histological typing of thyroid tumours, 2nd ed. Berlin:Springer-Verlag, 1988.
62. Franceschi S. Iodine intake and thyroid carcinoma – A potential risk factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:38-44.
63. Hofstadter F. Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine prophylaxis. *Virchows Arch* 1980; 35:263.
64. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Igerc I, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Aigner H. Iodine Supplementation in Austria: Methods and Results. *Thyroid* 2002; 10:903-7.
65. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer-Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinologica* 1985; 108:55-60.
66. Harach HR, Escalante DA, Saravia Day E. Thyroid Cancer and Thyroiditis in Salta, Argentina: A 40-Yr Study in Relation to Iodine Prophylaxis. *Endocrine Pathology* 2002; 3:175-81.
67. Baloch ZH, Livolsi VA. Pathology. U: Bravermann LE, Utiger RD, urednici. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9th edition. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: str. 422-49.
68. LiVolsi V. Pathology of Thyroid Disease. U: Falk SA (urednik): Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy. Philadelphia, PA: Lippincott 1997. str. 65-104.
69. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland, 3rd series, AFIP fascicle 5, Washington, D.C.:Armed Forces Institute of Pathology, 1992.

70. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma. A study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu* 1985;20 (pt 1): 1-44.
71. Vickery AL, Carcangiu M, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2:90-100.
72. Hammer M, Wortsman J, Folse R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. *Arch Surg* 1982; 117:1020-3.
73. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleveland Clin Q* 1976; 43:207-16.
74. Vickery AL. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:797-807.
75. Johannessen JV. Sobrinho-Simoes M. The origin and significance of thyroid psamoma bodies. *Lab Invest* 1980; 43:287-296.
76. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3421-4.
77. Hicks DG, LiVolsi VA, Neidich JA, Puck JM, Kant JA. Solitary follicular nodules of the thyroid are clonal proliferations. *Am J Pathol* 1990; 137:553-62.
78. Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *J Clin Invest* 1990; 86:120-5.
79. Tscholl-Ducommun J, Hedinger CE. Papillary thyroid carcinomas: morphology and prognosis. *Virchows Arch* 1982; 396:19-39.
80. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:1041-8.
81. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1990; 66:2306-14.

82. Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar cell carcinoma: another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1988; 89:264-7.
83. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, i dr. Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:101-22.
84. Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1992;16:392.
85. Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. *Cancer* 1984; 54:535-40.
86. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinoma. A retrospectivr follow up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:246-55.
87. Schroder S, Pfannschmidt N, Dralle H, Arps H, Bocker W. The encapsulated follicular carcinoma of the thyroid. *Wirchowa Arch* 1984; 402:259-73.
88. Feldman PS, Horvath E, Kovacs K. Ultrastructure of three Hurthle cell tumors of the thyroid. *Cancer* 1972; 30:1279-85.
89. Nesland JM, Sobrinrho-Simoes MA, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV. Hurthle cell lesions of the thyroid: a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy and immunocytochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1985; 8:269-90.
90. Katz SM, Vickery AL. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1974; 5:161-70.
91. Kennedy JS, Thomson Ja. The changes in the thyroid gland after irradiation with ¹³¹I or partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *J Pathol* 1974; 112:65-81.
92. Friedman NB. Cellular involution in thyroid gland; significance of Hurthle cells in myxedema, exhaustion atrophy, Hashimoto's disease and reaction to irradiation, thiouracil therapy and subtotal resection. *J Clin Endocrinol Metab* 1949; 9:874-82.

93. Kendall CH, McCluskey E, Naylor J. Oxyphil cells in thyroid disease: a uniform change? J Clin Pathol 1986; 39:908-12.
94. Bronner MP, LiVolsi VA. Oxyphilic (Askanazy/Hurthle cell) of the thyroid: microscopic features predicts clinical behavior. Surg Pathol 1988; 1:137-50.
95. Heimann P, Ljunggren JG, Lowhagen T, Hjern B. Oxyphylic adenoma of the human thyroid: a morphological and biochemical study. Cancer 1973; 31:246-54.
96. LiVolsi VA, Apel RL, Asa SL. Papillary Hurthle cell carcinoma with lymphocytic stroma «Warthin-like tumor» of the thyroid. Am J Surg Pathol 1995; 19:810.
97. Rosai J, Saxen Ea, Woolner LB. Undifferentiated and poorly differentiated carcinoma. Semin Diagn Pathol 1985; 2:123.
98. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated («insular») thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1984;8:655.
99. Nishida T, Katayama S, TsujimotoM, i dr. Clinicopathological significance of poorly differentiated thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1999;23:205.
100. Deftos Lj. Medullary thyroid carcinoma. Basel: Karger, 1983.
101. Dunn EL, Nishiyama RH, Thompson NW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Surgery 1973;73:848-58.
102. Freeman D. Medullary carcinoma of the thyroid gland. A clinuicopathological study of 33 patients. Arch Pathol Lab Med 1965; 80:575-82.
103. Gordon PR, Huvos AG, Strong EW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer 1973; 31:915-24.
104. Huss Lj, Mendelsohn G. Medullary carcinoma of the thyroid gland: an encapsulated variant resembling the hyalinizing trabecular (paraganglioma-like) adenoma of thyroid. Mod Pathol 1990; 3:581-85.

105. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19:152.
106. Hazard JB. The C (parafollicular) cells of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma: a review. *Am J Pathol* 1977; 88:214.
107. Albores- Saavedra J, LiVolsi VA, Villiams ED. Medullary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2:137.
108. Kini SR, Miller JM, hamburger JI, Smith J. Cytopathologic features of medullary carcinoma of the thyroid. *Arch pathol Lab med* 1984; 108:156-9.
109. Capella C, Bordi C, Monga G, i dr. Multiple endocrine cell types in thyroid medullary carcinoma: evidence for calcitonin, somatostatin, ACTH, 5HT, and small granule cells. *Virchows Arch* 1978; 377:111.
110. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978; 41:2267-75.
111. Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson WW. Anaplastic spindle cell and giant cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1971; 30:113-27.
112. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83:135-58.
113. LiVolsi VA, Brooks JJ, Arendash-Durand B. Anaplastic thyroid tumors: immunohistology. *Am J Clin Pathol* 1987; 87:434-42.
114. Walt AJ, Woolner LB, Black MB. Small cell malignant lesions of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17:45-60.
115. Mambo NC, Irwin SM. Anaplastic small cell neoplasms of the thyroid: an immunoperoxidase study. *Hum Pathol* 1984; 15:55.

116. Venkatesh YSS, Ordonez NG, Shultz PN i dr. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66:321.
117. Mazzaferri EL, Kloos RT. Carcinoma of follicular epithelium. Radioiodine and other treatments and outcomes. U: Bravermann LE, Utiger RD, urednici. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: str. 934-66.
118. Wartofsky L. Papillary Carcinoma. U: Wartowsky L, Van Nostrand D, urednici. Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management, 2nd edition. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2006, str. 253-60.
119. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 545-76.
120. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:978-96.
121. DeJong S, Demeter J, Jarosz H, i dr. Primary papillary thyroid carcinoma presenting as cervical lymphadenopathy. *Am Surg* 1993; 59: 172-7.
122. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AN, Menck HR. A national cancer database report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998; 82:2638-48.
123. Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28:1187-98.
124. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: follow up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988; 104:1157-66.

125. Jukić T, Staničić J, Franceschi M, Prpić M, Vukić T, Petric V, Čupić H, Kusić Z. Papilarni mikrokarcinom štitnjače - klinička obilježja i prognoza. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (suppl 2):117-8.
126. Lo CY, Chan WF, Lang BH, Lam KY, Wan KY. Papillary Microcarcinoma: Is There Any Difference between Clinically Overt and Occult Tumors?. *World J Surg* 2006; 30(5):759-66.
127. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2006; 30(1):91-9.
128. Mazzaferri ER, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86 (4).1447-63.
129. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, i dr. Follicular thyroid carcinoma:histology and prognosis. *Cancer* 2004; 100:1123-9.
130. Azadian R, Rosen IB, Walfish PG, Asa SL. Management considerations in Hurthle cell carcinoma. *Surgery* 1995; 118:711-4; discussion 714-5.
131. Kusić Z, Lechpammer S, Labar Ž, i dr. Endemska gušavost i jedna profilaksa u Hrvatskoj. U: Kusić Z, urednik. Gušavost u Hrvatskoj. Prošireni zbornik znanstvenog skupa. Zagreb, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti & Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"; 2000. str. 69-95.
132. Matovinović J. The problem of goitre prevention in Yugoslavia. *Bull WHO* 1953; 9: 249-58.
133. Prebeg Z, Bajzer M, Matovinović J, Kovačić N. Raširenost gušavosti među školskom djecom u Zagrebu. *Higijena* 1955; 7:307.

134. Ferber E, Matovinović J, Kovačić N, Buzina R. Ispitivanje gušavosti u selu Rude kod Zagreba. Higijena 1956; 7:295.
135. Buzina R, Tiefenbach B. Četiri godine jodne profilakse u NR Hrvatskoj. Drugi jugoslavenski simpozij o endemskoj gušavosti. KOMNIS 1961. str. 25-34.
136. Buzina R. Ten years of goiter prophylaxis in Croatia, Yugoslavia. Am J Clin Nutr 1970; 23:1085.
137. Kusić Z, Đaković N, Kaić-Rak A, Karner I, Lechpammer S, Mesaroš-Šimunčić E, Petrović I, Rončević S, Smoje J, Staničić A, Valent I, Delange F. Current status of endemic goiter in Croatia: the results of nationwide study (1995). J Endocrinol Invest 1996; 19: 210-4.
138. Kusić Z, Lechpammer S. Successful Struggle Against Iodine Deficiency Disorders (I.D.D.) in Croatia. Coll Antropol 1997; 21: 499-506.
139. Kusić Z. Novi hrvatski propis o jodiranju soli. Lijec Vjesn 1996; 118:306.
140. Kusić Z, Lechpammer S, Delange F. Progress against endemic goiter in Croatia - mandatory salt iodination increased after 40 years of implementation. J Endocrinol Invest 1997; 20: 346-7.
141. Kusić Z, Lechpammer S, Lukinac Lj, Petrović I, Nothig-Hus D. First beneficial results of the implementation of Croatian new law on salt iodination. J Endocrinol Invest 1999; 22:747-51.
142. Kusić Z, Novosel SA, Dabelić N, Punda M, Rončević S, Labar Ž, Lukinac Lj, Nothig-Hus D, Lechpammer S, Staničić A, Kaić-Rak A, Mesaroš-Kanjski E, Karner I, Smoje J, Milanović N, Katalenić M, Jureša V, Sarnavka V. Croatia Has Reached Iodine Sufficiency. J Endocrinol Invest 2003; 26:738-42.

143. Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, Weidinger-Toth J, Podoba J, Hess A, Delange F. Updated provisional WHO/ICCIDD Reference Values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children. *IDD Newsletter* 2001; 2: 11.
144. Kusić Z. Iodine Prophylaxis in Croatia: From Severe Endemic Goiter to Iodine Sufficiency. *IDD Newsletter* 2003; 5:27-9.
145. Kusić Z., Jukić T. History of Endemic Goiter in Croatia: From Severe Iodine Deficiency to Iodine Sufficiency. *Coll Antropol* 2005; 29:9-16.
146. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Rogan SA, Rončević S, Lukinac Lj, Nothig-Hus D, Karner I, Staničić A, Punda M, Smoje J. Fifty Years of Struggle Against Iodine Deficiency in Croatia – The Battle is Won. *Thyroid* 2005; 15 (suppl 1): 174, P364.
147. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:701-12.
148. Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugarawa M. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules by the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Thyroid* 1995; 5:141-5.
149. Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Oka H, Iijima S. Papillary carcinoma of the thyroid gland. Sizes of 525 tumors found at autopsy in Hiroshima and Nagasaki. *Cancer* 1970; 25:1391-3.
150. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted county, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1974; 20:72-6.
151. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975; 10:95-9.
152. Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmö, Sweden. *Cancer* 1981; 47:319-23.

153. Renshaw AA. Papillary Carcinoma of the Thyroid ≤ 1.0 cm Rarely Incidental or occult Any More. *Cancer Cytopathology* 2005; 105:217-9.
154. Burgess JR, Tucker P. Incidence Trends for papillary Thyroid Carcinoma and Their Correlation with Thyroid Surgery and Thyroid Fine-Needle Aspirate Cytology. *Thyroid* 2006; 16:47-53.
155. American Thyroid Association Guidelines Taskforce – Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; *Thyroid* 2006; 16:1-33.
156. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H i dr. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocr* 2006; 154: 787-803.
157. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču. *Liječ Vjesn* 2008; 130:213-27.
158. Rasmusson B, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L i sur. Thyroid function in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:553-6.
159. Boland A, Ricard M, Opolon P i sur. Adenovirus-mediated transfer of the sodium/iodine symporter gene into tumors for targeted radiotherapy. *Cancer Res* 2000; 60:3484-92.
160. Mandell RB, Mandell LZ, Link CJ. Radioisotope concentrator gene therapy using sodium/iodine symporter gene. *Cancer Res* 1999; 59:661-8.
161. Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder A. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissue and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1746-51.

162. Takahiko K, Schultz JJ, Johnson LS, Hunag M, Brent GA. Retinoic acid induces sodium/iodine symporter gene expression and radioiodide uptake in the MCF-7 breast cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:8519-24.
163. Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, Ghent WR. Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49:9-19.
164. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33-64.
165. Funahashi H, Imai T, Tanaka Y *et al*. Suppressive effect of iodine on DBMA induced breast cancer tumor growth in rat. *Surg Oncol* 1996; 61:209-13.

IX SAŽETAK

Uloga joda u patogenezi karcinoma štitnjače je kompleksna i predmet je rasprave. U Hrvatskoj je uvođenjem novoga zakona o obveznom jodiranju soli 1996. godine povećana količina joda s prijašnjih 10 na 25 mg kalij-jodida po kilogramu soli. Istražili smo utjecaj povećane jodne profilakse na epidemiološka i kliničko-patohistološka obilježja karcinoma štitnjače. Uspoređeni su bolesnici s karcinomom štitnjače liječeni u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», Zagreb u petogodišnjem razdoblju prije uvođenja novoga zakona (1988-1992, umjereni nedostatak joda, $n=132$) i petogodišnjem razdoblju nakon uvođenja novoga zakona (2000-2004, dostatan unos joda, $n=334$). Istražen je utjecaj povećane jodne profilakse na patohistološka obilježja karcinoma štitnjače, omjer papilarni-folikularni karcinomi štitnjače, omjer žene-muškarci, dob novooboljelih, veličinu i proširenost novootkrivenih diferenciranih karcinoma štitnjače, te incidenciju i smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj. U statističkoj obradi korišteni su Mann-Whitney test, χ^2 test, Fischer-ov egzaktni test, Kolmogorov-Smirnovljev test i analiza trenda. Nakon novoga zakona utvrđena je «papilarizacija» karcinoma štitnjače obilježena porastom broja papilarnih i omjera papilarni-folikularni karcinomi štitnjače s 8.3 na 15.2 ($p=0,107$), omjera žene muškarci s 3.7 na 4.9 kod papilarnog karcinoma štitnjače ($p=0,325$) i dobi novooboljelih od papilarnog karcinoma štitnjače s 41 na 51 godinu ($p<0.001$). U razdoblju dostatnog unosa joda utvrđeno je smanjenje medijana veličine diferenciranog karcinoma štitnjače s 20 na 12 mm ($p<0.001$) i pomak prema manje uznapredovalim stadijima bolesti: porast udjela T1 uz smanjenje udjela T2, T3 i T4 tumora ($p<0,001$) s posljedičnim smanjenjem udjela bolesnika s regionalnim i udaljenim metastazama. Udio bolesnika s papilarnim mikrokarcinomom štitnjače se povećao s 22% u razdoblju prije uvođenja novoga zakona na 45% u razdoblju nakon uvođenja novoga

zakona ($p < 0.001$). Incidencija karcinoma štitnjače u Hrvatskoj porasla je u razdoblju dostatnog unosa joda 2.5 puta u žena i 2.2 puta u muškaraca u odnosu na razdoblje umjerenog nedostatka joda, ali je smrtnost od karcinoma štitnjače u promatranim razdobljima ostala nepromijenjena u muškaraca, dok je u žena u razdoblju dostatnog unosa joda zabilježen pad smrtnosti. Porast incidencije karcinoma štitnjače u Hrvatskoj ne može se pripisati povećanom unosu joda već poboljšanoj dijagnostici. Zbog široke upotrebe ultrazvuka i citološke punkcije otkriva se sve više papilarnih karcinoma štitnjače u ranijim stadijima bolesti koji imaju dobru prognozu i izrazito nisku smrtnost. Tome u prilog govori i niska smrtnost od karcinoma štitnjače u Hrvatskoj u oba spola, usprkos značajnom porastu incidencije.

X SUMMARY

The role of iodine in the pathogenesis of thyroid cancer is complex and controversial. In 1996, The New law on obligatory salt iodination was introduced in Croatia with the increase in content of iodine per kg of salt from 10 to 25 mg. The influence of increased iodine intake on clinical and pathohistological characteristics of thyroid cancer was investigated. The patients with thyroid cancer treated at the Department of Oncology and Nuclear medicine «Sisters of Charity» University Hospital, Zagreb in two periods with different iodine intake were analyzed (1988.-1992., moderate iodine deficiency, n=132) and (2000.-2004., iodine sufficiency, n=334). The influence of increased iodine intake on pathohistology, papillary to follicular cancer and female to male ratio, age at presentation, size and stage of differentiated thyroid cancer, and the incidence and mortality from thyroid cancer in Croatia were investigated. Mann-Whitney Test, χ^2 Test, Fischer's Exact Test, One-Sample Smirnov-Kolmogorov Test, and trend analysis were used in statistical analysis. After the New law the «papillarization» of thyroid cancer was demonstrated in Croatia with the increase in number of papillary thyroid cancer patients, increase in papillary to follicular cancer ratio from 8.3 to 15.2 (p=0,107), female to male ratio from 3.7 to 4.9 in papillary thyroid cancer patients (p=0,325) and age at presentation from 41 to 51 years (p<0.001) in papillary thyroid cancer patients. Furthermore, the decrease in median size of differentiated thyroid cancer from 20 mm to 12 mm (p<0.001), and shift to less advanced tumor stages was demonstrated in iodine sufficiency period: the increase in T1 and decrease in T2, T3 and T4 tumors (p<0.001), resulting in lower proportion of patients with regional and distant metastases. In iodine sufficiency period the incidence of thyroid cancer has increased in Croatia 2.5 times in females and 2.2 times in males in comparison to mild iodine deficiency period.

However, in the observed periods mortality from thyroid cancer has remained stable at low levels in man, and decreased in iodine sufficiency period in females. The proportion of patients with papillary thyroid microcarcinoma has increased from 22% in mild iodine deficiency period to 45% in the period after the new law ($p < 0.001$).

The increase in incidence of thyroid cancer in Croatia can not be attributed to increased iodine intake. It is primary caused by improved diagnostics. Due to wide use of ultrasound and fine needle biopsy more and more papillary thyroid cancers are detected in the earlier stages of disease with better prognosis and very low mortality rate. In favour of this is low mortality rate from thyroid cancer in Croatia, in both females and males, despite significant rise in the thyroid cancer incidence rate.

XI ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Novoj Gradiški 19. lipnja 1971. godine, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1989. godine, te 1997. godine diplomirao s prosječnom ocjenom 4,4. Pripravnički staž odradio sam u Županijskoj bolnici «Dr. Josip Benčević» u Slavonskom Brodu. Od srpnja 1998. do ožujka 2001. radio sam kao Načelnik saniteta u vojnoj ambulanti VII gardijske brigade u Varaždinu. Položio sam državni ispit 27. siječnja 2000. godine.

Od 2001. do 2005. godine specijalizirao sam nuklearnu medicinu u Kliničkoj bolnici «Sestre milosrdnice» pod mentorskim vodstvom akademika Zvonka Kusića. Specijalistički ispit iz nuklearne medicine položio sam 9. ožujka 2005. godine.

Sveučilišni znanstveni poslijediplomski studij iz područja prirodnih znanosti, polje biologija, upisao sam 1999. godine na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i s uspjehom položio sve propisane ispite. Izradio sam znanstveni magistarski rad pod naslovom «SUPKLINIČKA HIPOTIREOZA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI» pod mentorskim vodstvom akademika Zvonka Kusića i obranio dana 27. veljače 2004. godine te stekao akademski stupanj MAGISTRA ZNANOSTI.

Objavio sam više znanstvenih radova. Sudjelovao sam na tečajevima poslijediplomskog usavršavanja u organizaciji Međunarodne agencije za atomsku energiju na Malti i Rumunjskoj, tečaju u organizaciji Europskog udruženja za štitnjaču (ETA) u Bugarskoj, te edukacijskim tečajevima u Klinici za nuklearnu medicinu u Wurzburgu u Njemačkoj te Odjelu za endokrinologiju Sveučilišta u Pisi u Italiji.

Radim u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice», Zagreb kao specijalist nuklearne medicine.

Oženjen sam i otac dvoje djece.

POPIS RADOVA

A) Radovi objavljeni u časopisima koji su referirani u svjetskim bazama podataka:

1. Bašić-Jukić N, Jelić M, Bašić V, Jukić T, Vinter I. A case of persistent hypoglossal artery. *J Anat* 2001; 198(Pt3): 315-6.
2. Jo-Osvatić A, Bašić N, Bašić V, Jukić T, Nikolić V, Štimac D. Topoanatomic relations of the ophthalmic artery viewed in four horizontal layers. *Surg Radiol Anat* 1999; 21:371-5.
3. Bašić N, Bašić V, Jukić T, Bašić M, Jelić M, Hat J. Computed tomographic imaging to determine the frequency of anatomical variations in pneumatization of the ethmoid bone. *Eur Arch ORL* 1999; 256:69-71.
4. Bašić N, Bašić V, Jelić M, Nikolić V, Jukić T, Hat J. Pneumatization of the middle turbinate: a CT study. *Liječ Vjesn* 1998; 120:200-1.
5. Jukić T, Labar Ž, Kusić Z. Subclinical hypothyroidism. *Acta Clin Croat* 2001; 40:313-7.
6. Dabelić N, Jukić T, Labar Ž, Novosel SA, Mateša N, Kusić Z. Riedel's thyroiditis treated with tamoxifen. *Cro Med J* 2003; 44 (2): 239-41.
7. Kusić Z., Jukić T. History of Endemic Goiter in Croatia: From Severe Iodine Deficiency to Iodine Sufficiency. *Coll Antropol* 2005; 29(1):9-16.
8. Kusić Z, Dabelić N, Jukić T, Prpić M, Znaor A, Turić M. Changing Trends in Incidence and Mortality of Thyroid Cancer in Croatia, 1968 - 2002. *World Ecology Report* 2006; 18:12-4.
9. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače Hrvatskog društva za štitnjaču. *Liječ Vjesn* 2008; 130:213-27.

B) Koautor poglavlja u knjigama

1. Kusić Z, Jukić T. Fiziologija štitnjače izvan trudnoće. U: Bolesti Štitnjače u Trudnoći, ur. Josip Djelmiš i sur., Zagreb, Laserplus, 2004, str. 21- 8.
2. Kusić Z, Jukić T. Guša i deficit joda. U: Bolesti Štitnjače u Trudnoći, ur. Josip Djelmiš i sur., Zagreb, Laserplus, 2004, str. 29-37.

C) Radovi u zbornicima

C.1.) na međunarodnim skupovima

1. Jukić T, Dabelić N, Labar Ž, Novosel S, Kusić Z. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. Book of Abstracts of the Fourth International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine 2002; P-36, p.111.
2. Gjergja R, Žigman M, Cvitanović-Šojat L, Balenović A, Jukić T, Kusić Z. Evaluation of Regional Cortical Brain Perfusion with Tc 99m HMPAO SPECT in Children with Epilepsy and Headache. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2005; 32 (Suppl 1): P 296, P 28.
3. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Rogan SA, Rončević S, Lukinac Lj, Nöthig-Hus D, Karner I, Staničić A, Punda M, Smoje J. Fifty Years of Struggle Against Iodine Deficiency in Croatia: the Battle is Won. Thyroid 2005; 15 (Suppl 1): P364.
4. Franceschi M, Rončević S, Mateša N, Jukić T, Lukinac Lj, Labar Ž, Kusić Z. Role of Ultrasonography and Fine Needle Aspiration Biopsy in the Management of Thyroid Nodules. European Journal of Ultrasound 2005; 26: P068.

C.2.) na domaćim skupovima

1. Jukić T, Labar Ž. Lukinac LJ, Kusić Z. Supklinička hipotireoza u osoba starije životne dobi. Knjiga sažetaka s Trećeg hrvatskog endokrinološkog kongresa 2003; OP/08: 29.

2. Kusić Z, Novosel S A, Dabelić N, Punda M, Jukić T, Rončević S, Labar Ž, Lukinac LJ, Nöthig-Hus D, Staničić A, Kaić-Rak A, Mesaroš-Kanjski E, Karner I, Smoje J, Milanović N, Katalenić M, Jureša V. Hrvatska postigla dostatan unos joda. Knjiga sažetaka Trećeg hrvatskog endokrinološkog kongresa 2003; OP/09: 30.
3. Jukić T, Lukinac LJ, Franceschi M, Mateša N, Kusić Z. Dijagnostika karcinoma štitnjače, Sažeci 4. hrvatskog kongresa medicinskih biokemičara 2003.;13, Suppl. 1-2: 18: S2-5.
4. Jukić T, Labar Ž, Lukinac LJ, Kusić Z. Supklinička hipotireoza, kolesterol i kardiovaskularne bolesti: Istraživanje u domu za starije osobe grada Zagreba. II Simpozijum o bolestima štitne žlijezde, Hipotireoza, Zbornik sažetaka 2003; 7: 6.
5. Jukić T, Dabelić N, Labar Ž, Solter M, Petric V, Kusić Z. Carcinoma treatment results at the Sestre Milosrdnice University Hospital. Knjiga sažetaka 2. kongresa Hrvatskog onkološkog društva 2004.; p. 58.
6. Kusić Z, Jukić T, Dabelić N. Evaluacija čvora u štitnjači i problem karcinoma. Zbornik sažetaka III simpozijuma o bolestima štitne žlijezde-Tumori štitne žlijezde 2005; 5.
7. Jukić T, Dabelić N, Prpić M, Kusić Z. Papilarni mikrokarcinom štitnjače. Knjiga sažetaka 3. Hrvatskog onkološkog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2006; 76.
8. Dabelić N, Jukić T, Kusić Z. Unos joda i karcinomi štitnjače. Knjiga sažetaka 3. Hrvatskog onkološkog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2006; 77.
9. Prpić M, Lukinac LJ, Jukić T, Krilić D, Labar Ž, Kusić Z. Poremećaji funkcije štitnjače u bolesnika na terapiji amjodaronom. Biochemia Medica 2006; 16 (Suppl 1): S156.

10. Krilić D, Lukinac Lj, Nothig-Hus D, Balenović A, Jukić T, Kusić Z. Koncentracija specifične alkalne fosfataze (BAP) u bolesnica na terapiji metimazolom. *Biochemia Medica* 2006; 16 (Suppl 1): S133.
11. Jukić T. Kožne i spolne bolesti u ambulanti vojne medicine. Prvi hrvatski kongres vojne medicine, 26-28 listopada, 2000, Zagreb.
12. Bonefačić Z, Smokvina A, Jukić T, Kusić Z. Thyroid cancer risk factors. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2): 16-8.
13. Jukić T, Dabelić N, Kusić Z. Iodine intake and thyroid cancer. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2): 19-21.
14. Jukić T, Dabelić N, Kusić Z. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2): 63-5.
15. Jukić T, Dabelić N, Prpić M, Znaor A, Sonicki Z, Kusić Z. Incidence and mortality of thyroid cancer in Croatia from 1968 to 2004. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2):116.
16. Jukić T, Staničić J, Franceschi M, Prpić M, Vukić T, Petric V, Čupić H, Kusić Z.. Papillary thyroid microcarcinoma - Clinical presentation and prognosis. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2):117-8.
17. Jukić T, Dabelić N, Prpić M, Salopek D, Znaor A, Kusić Z. No increase in childhood thyroid cancer in Croatia due to Chernobyl accident. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2):118-9.
18. Labar Ž, Prpić M, Punda M, Jukić T, Staničić J, Kusić Z. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Acta Clin Croat* 2007; 46(Suppl 2):121-2.
19. Prpić M, Staničić J, Jukić T, Kusić Z. Clinical features of papillary thyroid cancer in patients with familial occurrence of thyroid cancer. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2):134.

20. Punda M, Balenović A, Gladić-Nenadić V, Jukić T, Kusić Z. Risk factors for osteoporosis in female patients with differentiated thyroid cancer. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2):135.
21. Staničić J, Dabelić N, Jukić T, Kusić Z. Axillary lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma - a case report. *Acta Clin Croat* 2007; 46(Suppl 2):140.
22. Staničić J, Jukić T, Čupić H, Belicza M, Kusić Z. Clinical and histopathologic features of thyroid carcinoma in patients treated at Department of oncology and nuclear medicine, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia. *Acta Clin Croat* 2007; 46 (Suppl 2): 141.
23. Kusić Z, Jukić T. Čvor u štitnjači – nova epidemija. Abstract book – 40 godina nuklearne medicine u Osijeku 2007: 55-7.
24. Jukić T, Dabelić N, Kusić Z. Liječenje karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom. 4. Hrvatski onkološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem 2008: 76-8.
25. Prpić M, Jukić T, Dabelić N, Kusić Z. Dijagnostika i liječenje karcinoma štitnjače. 4. Hrvatski onkološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem 2008: 172.

